1901

Samel

N° 12.

CONTRIBUTIONS A L'ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION

DES

COMPOSÉS OXYGÉNÉS DU PHOSPHORE

MODIFICATIONS QU'ILS APPORTENT DANS LES URINES

TRANSFORMATIONS QU'ILS SUBISSENT DANS L'ORGANISME

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à l'Ecole supérieure de Pharmacie de Montpellier

Le 3 Mai 1901

PAR

Georges GAMEL

PHARMACIEN

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université de Montpellier

(MENTION PHARMACIE)

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DELORD-BOEHM ET MARTIAL

IMPRIMEURS DU BULLETIN DE PHARMACIE.

1901

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

PROFESSEURS

MM. G. MASSOL (I. P. ✿), DIRECTEUR.	*Physique.*
L. COURCHET (I. P. ✿).....	*Hist. natur. des médicaments et Botanique.*
C. ASTRE (I. P. ✿).....	*Chimie générale.*
PLANCHON (A. ✿).....	*Matière médicale.*
JADIN (A. ✿), chargé du cours....	*Pharmacie.*
FONZES-DIACON (A. ✿), ch. du c.	*Chimie analytique et Toxicologie.*

COURS COMPLÉMENTAIRES ET AUXILIAIRES

MM. JADIN, agrégé.....	*Pharmacie galénique.*
IMBERT, agrégé.....	*Chimie minérale.*
FONZES-DIACON, agrégé.....	*Analyse qualitative.*
BELUGOU (A. ✿), chargé du cours	*Minéralogie et Hydrolog.*
GAUCHER (A. ✿), chargé du cours	*Botanique cryptogamique.*

AGRÉGÉS

MM. JADIN (A. ✿).
IMBERT (A. ✿).
FONZES-DIACON (A. ✿).

Secrétaire : H. GOT (I. P. ✿).

NOTA.— L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

CONTRIBUTIONS A L'ÉTUDE

DE

L'ÉLIMINATION DES COMPOSÉS OXYGÉNÉS DU PHOSPHORE

MODIFICATIONS QU'ILS APPORTENT DANS LES URINES.

TRANSFORMATIONS QU'ILS SUBISSENT DANS L'ORGANISME

INTRODUCTION

I — Exposition

L'étude de l'action des divers agents thérapeutiques ne peut être complète que si, après s'être occupée de leur absorption par l'organisme, elle suit les modifications qu'ils subissent en le traversant, et la forme sous laquelle ils sont éliminés. Il ne suffit pas, comme le dit Rabuteau, de savoir que tel principe pénètre plus ou moins rapidement dans l'économie, il faut surtout se demander ce qu'il devient dans ce laboratoire vivant, comment et par quelle voie il s'élimine. Les recherches faites dans cet ordre d'idées datent de Lavoi-

sier, de l'enfance même de la chimie moderne ; mais elles ont été depuis considérablement complétées par les travaux de Woehler, Stehberger, Lassaigne, Bouchardat, Claude Bernard, Rabuteau et bien d'autres physiologistes.

De même que les aliments, les médicaments se divisent en deux classes dans le tube digestif. Les uns qui, n'étant pas directement assimilables, sont réfractaires à l'action dissolvante des sucs digestifs et sont rejetés avec les fèces ; les autres, solubles ou rendus assimilables, pénètrent par endosmose dans le torrent circulatoire, se répandent dans les diverses parties de l'organisme, et sont, enfin, entraînés par le sang, qui les élimine par diverses voies.

Les principales voies d'élimination des médicaments sont : les reins, les glandes salivaires, la muqueuse gastro-intestinale, la surface cutanée et l'exhalation pulmonaire. Tout en reconnaissant que les poumons, la peau, la muqueuse intestinale, sont des émonctoires dont le rôle n'est pas négligeable et qui suppléent, même souvent, l'élimination rénale, on ne peut méconnaître que c'est surtout aux reins qu'incombe le rôle principal dans l'élimination.

En 1825, la Faculté de Médecine de l'Université de Heidelberg avait mis au concours la question suivante : « Déterminer quelles sont les substances qui, introduites dans le corps de l'homme ou des animaux, soit par la bouche, soit par une autre voie, passent dans les urines, et indiquer ce que l'on peut inférer de ce phénomène. » Cette question, qui avait déjà à cette époque une grande importance, n'a perdu en rien de son actualité, mais aujourd'hui sa résolution nous est bien facilitée par les puissants moyens d'investigation que les progrès de la science ont mis à notre disposition.

L'analyse des urines est, en effet, pour nous un précieux auxiliaire, car, tout en nous indiquant si le médicament absorbé est éliminé en nature ou s'il a été transformé pendant son passage à travers l'organisme, elle nous fait surtout connaître les modifications que ce médicament, après avoir manifesté son action sur les divers tissus et les humeurs, a pu produire dans les échanges nutritifs de l'économie.

A ces modifications correspondent des variations évidentes dans les éléments constitutifs de ces urines, qui nous renseignent exactement sur les phénomènes d'assimilation et de désassimilation. Elle nous permet enfin de nous rendre compte si l'élimination est en rapport avec l'absorption, si, par suite, il n'y a pas emmagasinement, accumulation dans l'organisme.

La difficulté du travail que nous nous sommes tracé réside moins dans les détails minutieux de l'analyse elle-même que dans le choix des sujets destinés à nous fournir des observations. En admettant que les procédés analytiques que nous avons employés ne soient pas rigoureusement exacts, et cela malgré le soin que nous avons mis à ne nous servir que de ceux que nous croyons les meilleurs, comme ils ont été absolument les mêmes dans toutes nos expériences, les résultats en sont forcément toujours comparables entre eux. Dans une étude comme celle que nous avions en vue, qui ne pouvait avoir d'intérêt réel que par la précision des moyens d'expérience employés, notre grande préoccupation a été de trouver des sujets sur lesquels il nous fût possible de contrôler l'effet des médicaments faisant l'objet de ce travail. Nous avons dû nous rendre à cette évidence qu'il n'est pas aisé de rencontrer, même à l'hôpital, des sujets qui se pénètrent bien du rôle important qu'on leur demande de jouer, et qui se prêtent à aider l'expérimentateur dans ses re-

cherches. Nous n'avons eu qu'à nous louer de l'obligeance des médecins des hôpitaux de Nimes, mais leur désir de nous faciliter la tâche s'est heurté, comme le nôtre, à l'indifférence des sujets qu'ils se faisaient pourtant un plaisir de nous procurer. Il est difficile d'exiger d'un malade qu'il se contraigne à manger tous les jours un poids déterminé des mêmes aliments, à boire la même quantité de liquide, à absorber exactement des médicaments, à recueillir enfin les urines dans les conditions voulues. Nous avons eu de ce côté toutes sortes de déboires, et nous n'avons pu utiliser de nombreuses observations recueillies dans ces conditions.

On peut, il est vrai, faire des expériences sur soi-même, mais il faut avoir, dans ce cas, une force de volonté peu commune, et cela n'est plus possible lorsque les expériences se prolongent un temps très long.

Les observations faites à l'aide d'animaux, surtout du chien, nous ont présenté plus de garanties, et nous ont donné des résultats bien comparables entre eux. Wœlher, Meissner et Shepard, Salkowski, Virchow, ont opéré ainsi ; mais, tandis que Wœlher sacrifiait les animaux pour recueillir ensuite les urines dans la vessie elle-même, nous croyons qu'il est bien plus simple de placer l'animal dans une cage disposée de façon à ne rien perdre des urines. On nous objectera que l'estomac du chien ne fonctionne pas comme celui de l'homme, que le suc gastrique qu'il sécrète diffère du nôtre et qu'il agit autrement. A cela nous répondrons que l'urine du chien alimenté avec une nourriture identique à celle de l'homme présente une composition semblable à celle de l'urine humaine et qu'on y retrouve les mêmes éléments constitutifs. Du reste, les résultats que nous avons obtenus sur l'urine du chien, ont toujours été controlés par des expé-

riences faites sur d'autres sujets et sur nous-même. L'animal que nous avons choisi est de taille suffisamment grande pour nous donner un certain volume d'urine, 1500 cc. environ. Nous avons pris soin de le nourrir avec une alimentation azotée, carbonée et hydrogénée. Toutes les substances employées à cet usage, viande désossée, pain, sel, eau, étaient exactement pesées, et nous n'en avons arrêté les proportions qu'après que de nombreux essais nous ont eu prouvé qu'elles constituaient de véritables rations d'entretien, et après avoir reconnu qu'à ce régime, le chien n'augmentait ni ne diminuait de poids. Dans ces conditions, nous sommes arrivé à avoir une urine toujours identique à elle-même, nous permettant de constater toutes les variations apportées aux principaux éléments qui la constituent, par l'ingestion des médicaments dont nous voulions étudier l'action.

Un avantage à signaler dans l'emploi d'une cage destinée à recevoir les urines du chien est la facilité de recueillir en même temps ses fèces, dont l'analyse est souvent venue compléter les résultats obtenus à l'aide des urines.

Notre intention était de faire un travail assez général comprenant l'étude, aussi complète que possible, du passage des médicaments dans les urines, mais, le sujet étant trop vaste, nous avons dû le restreindre.

Le choix que nous avons fait des composés oxygénés du phosphore nous a paru tout indiqué par la faveur actuelle dont jouissent, auprès des médecins, les préparations qui en dérivent.

II. — Historique.

Sans vouloir faire l'historique du Phosphore, depuis sa découverte par Brandt, en 1669, jusqu'à ce jour, nous pouvons rappeler brièvement que les préparations à base d'os, de crâne humain, de corne de cerf, de rachis de divers animaux, d'album græcum, employées dans l'ancienne médecine, ne devaient leurs propriétés qu'au phosphate de chaux. Dans le commencement du siècle dernier, l'usage du phosphate de chaux fut combattu et en partie abandonné. Bouchardat, dans la 5e édition de son formulaire, ne le signale même pas.

En 1856, le professeur Gosselin présenta à l'Institut un mémoire sur l'utilité du phosphate de chaux dans la consolidation des fractures.

En 1857, le Dr Churchill présenta à l'Académie de Médecine un mémoire sur l'emploi des hypophosphites.

Les professeurs Gubler et Verneuil ont préconisé l'emploi du phosphate de chaux.

Depuis plusieurs années, on a beaucoup prôné l'usage des solutions acides de lacto et chlorhydro-phosphate de chaux, et cela à cause de l'insolubilité du phosphate de chaux ordinaire.

La communication faite en 1894 à l'Académie de Médecine par M. le Dr Albert Robin mit en faveur les glycérophosphates. Ces combinaisons organiques du phosphore, paraissant plus assimilables que ses composés minéraux, jouirent de suite d'une grande vogue ; l'avenir nous renseignera sur leur valeur thérapeutique.

Le phosphate de chaux a servi de sujet à plusieurs thèses ; voici celles qui sont à notre connaissance :

1865. Dr Bertrand.. *Histoire médicale du phosphate de chaux.*

1866. Dr Gaulon... *Emploi thérapeutique du phosphate de chaux.*

1870. Dr Gazeau... *Pharmacologie du phosphore.*

1873. Dr Bordenave. *Des effets physiologiques et thérapeutiques de divers composés du phosphore.*

1874. Dr Lestage... *Le phosphate de chaux.*

1876. Dr Midrin.... *Le phosphate de chaux. Sa valeur thérapeutique.*

1897. Dr Labesse... *Du glycérophosphate de chaux.*

III. — Division.

Le phosphore forme avec l'oxygène plusieurs composés, dont les principaux sont les suivants :

Acide hypophosphoreux.. PO^2H^3.
— phosphoreux..... PO^3H^3.
— phosphorique..... PO^4H^3.

C'est l'ordre que nous suivrons dans la division de notre travail, nous occupant surtout des composés employés en thérapeutique, c'est-à-dire principalement des sels de chaux.

Nous étudierons successivement les composés suivants :

Hypophosphite de chaux ; Hypophosphite de soude ;

Phosphite de chaux ;
Métaphosphate de chaux ; Métaphosphate de soude ;
Pyrophosphate de chaux ;
Acide phosphorique ;
Orthophosphate monocalcique ;
— bicalcique ;
— tricalcique ;
Lactophosphate de chaux ;
Chlorhydrophosphate de chaux.

Afin de compléter ce travail, nous avons étudié aussi l'assimilation de certains composés organiques du Phosphore, choisis parmi ceux qui sont actuellement les plus utilisés en thérapeutique. Ce sont :

1° Le glycérophosphate de chaux (sel d'un acide éther) ;

2° Les éthers vrais suivants :

Phosphate de gaïacol.

Phosphite de gaïacol ;

Dans cette étude nous ne nous sommes pas préoccupé seulement des quantités d'acide phosphorique éliminé par suite de l'absorption des composés oxygénés du phosphore, et des transformations qu'ils ont pu subir dans leur passage à travers l'organisme, nous avons eu soin d'examiner les variations que chaque médication a fait subir aux principaux éléments constitutifs de l'urine (azote, urée, acide urique). C'est pourquoi, avant d'exposer nos résultats pour chacun des composés que nous avons étudiés, nous croyons devoir décrire rapidement, dans un premier chapitre, les procédés analytiques dont nous avons fait usage.

CHAPITRE PREMIER

Méthodes analytiques.

I. *Acidité* — Nous avons dosé l'acidité de l'urine en nous servant de la liqueur alcaline normale, et, en conformité des conclusions adoptées par les derniers Congrès de Pharmacie et de Chimie appliquée, nous avons représenté cette acidité par le nombre de centimètres cubes employés. Comme indicateur nous avons employé la phtaléine du phénol et non la touche au tournesol. Sans vouloir rechercher ici les causes de l'acidité de l'urine, nous admettrons, comme on le fait généralement, qu'elle est due surtout aux phosphates acides ; en effet, nos essais personnels nous permettent de croire que les acides carbonique, urique et hippurique n'augmentent pas d'une manière sensible cette acidité. L'acide carbonique en solution aqueuse fait virer au violet le rouge Congo, et les acides libres décomposent l'hyposulfite de soude ; or, ces réactions ne se produisent pas avec l'urine. Les phosphates se trouvent dans l'urine à un état de saturation intermédiaire entre la monobasicité et la bibasicité, dans un état de sesquibasicité par exemple : l'hélianthine, en effet, versée dans l'urine, tourne au jaune et ne reste pas rouge ; de même l'addition de phtaléine ne la colore pas. Comme l'a si bien expliqué M. Astruc [1], l'indication de la

[1] Astruc ; De l'Acidimétrie de l'acide phosphorique ; ses applications. Thèse Montpellier, 1898.

phtaléine correspond à la seconde basicité de l'acide phosphorique, tandis qu'il n'en est pas de même du tournesol. M. le professeur Huguet[1] dit qu'avec le procédé de la touche au tournesol, il est matériellement impossible de déterminer avec précision la fin de la réaction. Lorsqu'on approche de la saturation, l'urine a une réaction amphotère ; elle rougit le papier bleu de tournesol et bleuit le papier rouge. Dans ces conditions, il n'y a pas de précision possible, tandis qu'avec la phtaléine les résultats sont toujours concordants. Puisque nous dosons une acidité, surtout due à l'acide phosphorique, il est rationnel, croyons-nous, d'employer un indicateur influencé par ce corps.

II. *Acide urique.*— Nous avons suivi la méthode Haycraft, modifiée par M. Denigès[2]. Ce procédé dose en bloc l'acide urique et tous les composés xanthiques : il est généralement admis, car il est suffisamment exact et il présente un grand avantage, celui d'être pratique.

Les composés xanthiques ont la même origine que l'acide urique, ils ont à peu près la même signification pathologique ; on peut donc les confondre et les doser ensemble sans nuire à l'interprétation de l'analyse.

III. *Azote total.* — Le procédé qui nous a paru le plus exact est la méthode de Kjeldahl, modifiée par M. Denigès [3], c'est-à-dire traitement de l'urine par l'acide sulfurique et l'oxalate neutre de potasse, et dosage du sulfate d'ammoniaque formé par décomposition à l'aide de l'hypobromite de soude.

[1] Dr Huguet. Notes d'urologie, 1894, pag.8.

[2] Denigès, Chimie analytique, 1898. pag. 727.

[3] Denigès, Chimie analytique, 1898, pag. 563.

IV. *Urée.* — Nous avons dosé l'urée en suivant les indications du Dr Moreigne [1], par décomposition à l'aide de l'hypobromite de soude après défécation de l'urine par l'acide phosphotungstique. L'urine simplement déféquée par le sous-acétate de plomb, comme on le fait habituellement, contient encore en solution des sels ammoniacaux, la créatinine et la guanine : il est vrai que la quantité de guanine est négligeable. L'urine contient en général 0gr,80 de créatinine par litre, mais la proportion des sels ammoniacaux est beaucoup plus grande, puisque l'azote qu'ils contiennent représente le dixième et plus de l'azote total. L'emploi de l'acide phosphotungstique élimine donc toute cause d'erreur, car, en présence de l'acide chlorhydrique, il précipite non seulement les sels ammoniacaux et la créatinine, mais aussi la sarcine, la xanthine, les peptones, les leucomaïnes diverses, les albumoses et les matières albuminoïdes. Quant à l'acide urique, il est précipité par l'acide chlorhydrique contenu dans la solution.

V. *Acide phosphorique.* — Nous avons opéré le dosage de l'acide phosphorique volumétriquement, d'après le procédé de notre maître M. Joulie[2], au moyen d'une solution titrée d'urane en présence d'une solution acétique d'acétate de soude. Comme indicateur, nous avons employé le soluté de ferrocyanure de potassium.

Les résultats obtenus sont exprimés en anhydride phosphorique P^2O^5.

La plupart des composés oxygénés du phosphore que nous

[1] Dr Henri Moreigne. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, tom. VIII, 1898, pag. 197.

[2] Joulié; Annuaire complémentaire du Moniteur scientifique de Quesneville, 1876.

avons étudiés étant des sels calcaires, nous avons séparé, par précipitation à l'aide d'un excès d'ammoniaque, les phosphates terreux des phosphates alcalins, et cela afin de nous rendre compte si l'absorption des sels de chaux avait une influence sur la quantité de phosphates terreux contenus dans l'urine. Cette séparation des phosphates terreux et alcalins est controversée par plusieurs urologistes.

Notre opinion, basée sur les expériences que nous avons faites, est que : 1° l'addition d'ammoniaque précipite de l'urine toute la chaux qu'elle contient : l'urine, additionnée d'une quantité suffisante d'ammoniaque et filtrée ensuite, ne précipitant pas par l'acide oxalique ; 2° la quantité d'ammoniaque n'influence en rien la précipitation des phosphates terreux, qui reste constante, quelle que soit la proportion d'ammoniaque employée, pourvu toutefois qu'elle soit ajoutée en excès.

Nous discuterons un jour cette question, si l'occasion s'en présente ; nous nous contenterons actuellement d'admettre, avec notre excellent confrère M. Bretet[1], qui est de ceux qui critiquent cette séparation, que l'ammoniaque, ajoutée à l'urine, forme des phosphates insolubles qui se déposent en quantités d'autant plus grandes que les bases terreuses contenues dans l'urine sont plus abondantes. Si ce sont seulement les bases terreuses que l'on dose, cela nous suffit, car, en opérant ainsi, nous pourrons juger si la proportion de ces bases augmente dans l'urine après l'absorption des composés calcaires que nous allons expérimenter ; seul point qui nous intéresse.

VI. *Rapports urologiques.* — Depuis quelques années, les

[1] Bretet ; *Répertoire de pharmacie.* Août 1894.

rapports urologiques ont pris une importance bien méritée qui a été, récemment encore, consacrée dans le dernier Congrès de pharmacie (Août 1900). Ces rapports rendent plus apparentes les variations que les divers éléments de l'urine subissent les uns par rapport aux autres.

Le rapport le plus important est le *rapport de l'azote de l'urée à l'azote total* $\frac{AzU}{AzT}$. Ce rapport est aussi dénommé : *coefficient des oxydations* (Albert Robin) ; *coefficient de l'utilisation de la machine humaine* (Huguet) ; *rapport azoturique* (Bayrac).

L'azote total de l'urine indique le degré de désassimilation des tissus ; l'azote de l'urée mesure la désassimilation normale. Un rapport azoturique très élevé indique une augmentation dans l'assimilation ; un rapport faible implique une diminution de la désassimilation [1].

Le rapport de l'acide urique à l'urée $\frac{AcU}{U}$ présente un grand intérêt. Lorsque l'acide urique est retenu dans l'organisme, ou qu'il y a obstacle à son élimination, son rapport à l'urée diminue ; il augmente, au contraire, s'il y a excès de désassimilation.

Le rapport de l'acide phosphorique à l'urée $\frac{P^2O^5}{U}$ a pour nous une importance particulière. L'élimination de l'acide phosphorique est liée à la nutrition générale ; aussi son parallélisme avec l'élimination de l'urée n'existe plus lorsque la désassimilation est entravée. Aussi Zülzer base, sur la détermination de ce rapport, un mode d'appréciation de la part que prennent les divers tissus et organes à l'assimilation ou à la désassimilation générales ; pour lui, il existe une rela-

[1] Vieillard ; l'*Urine humaine*, 1898, pag. 100.

tion étroite entre l'élimination de l'acide phosphorique et la décomposition des matières albuminoïdes, et ce rapport traduit l'augmentation ou la diminution des échanges nutritifs qui se passent dans la substance nerveuse. Comme l'a si bien expliqué M. le professeur Mairet, de la Faculté de Montpellier[1], d'autres causes viennent influencer ce rapport ; mais il ne faut pas nous écarter du sujet que nous nous sommes tracé, restons ce que nous devons être, chimiste et non physiologiste.

[1] Dr Mairet ; *Recherches sur l'élimination de l'acide phosphorique chez l'homme sain, l'aliéné, l'épileptique et l'hystérique*, 1884.

CHAPITRE II

Etude des sels des dérivés oxygénés du phosphore

I.— HYPOPHOSPHITE DE CHAUX—HYPOPHOSPHITE DE SOUDE.

$(PO^2)^2CaH^4$ PO^2NaH^2

Les hypophosphites ont été introduits dans la thérapeutique par le docteur Churchill. Le mémoire qu'il présenta en 1857 à l'Académie de Médecine attribuait à cette catégorie de sels des propriétés curatives si surprenantes que leur emploi se généralisa assez rapidement. D'après lui, la médication reconstituante venait d'acquérir une importance qu'on ne lui avait pas reconnue jusque-là Supposant que le phosphore à l'état oxydable est partie intégrante des tissus qui forment la trame organique, il conclut que c'est en fournissant à l'organisme ce phosphore à l'état oxydable, en aussi grande quantité qu'il peut en demander, que les hypophosphites deviennent des agents capables d'augmenter, presque indéfiniment, l'hématose et la nutrition moléculaire. Pour lui, la phtisie, le diabète et plusieurs autres affections différentes, ont pour cause le manque ou la diminution, dans l'économie, d'un élément phosphoré oxydable ; le remède est donc dans l'emploi des hypophosphites dans la

constitution desquels le phosphore se trouve sous une forme à la fois oxydable et assimilable.

Ces idées servirent de base à la médication hypophosphitée, qui fut expérimentée en France par MM. Trousseau et Vigla, en Angleterre par M. Quain. M. Dechambre reconnut, à cette médication, de bons effets sur la nutrition, mais il n'admit jamais sa spécificité dans la diathèse tuberculeuse. M. Rabuteau[1], tout en critiquant Churchill d'appuyer sa médication sur des hypothèses et non sur des faits, dit que, si l'hypophosphite de chaux peut être utile dans la phtisie, c'est que, d'après les recherches qu'il a faites, ce sel se transforme dans l'économie en phosphate de chaux, médicament bien indiqué dans le traitement de la tuberculose.

MM. Paquelin et Jolly[2] pensent que les hypophosphites ne sont pas des reconstituants et ne leur accordent que des propriétés diurétiques.

La question des hypophosphites est loin d'être entièrement résolue. Certains médecins anglais les considèrent encore comme des médicaments précieux, tandis que l'on ne leur accorde en France qu'une valeur bien minime, ce qui n'empêche pas de trouver, dans les traités de pharmacie et dans les formulaires les plus récents, le même cliché stéréotypé nous redisant que les hypophosphites se comportent dans l'économie à la manière des oxydants[3], qu'ils multiplient les globules sanguins, qu'ils augmentent la calorification d'une façon intime et rapide, qu'il faut, enfin, leur attribuer une influence considérable sur l'évolution des dents.

La Commission du Codex fait figurer les hypophosphites

[1] Rabuteau.— *Traité de thérapeutique et de pharmacologie*, 1884, pag. 106.

[2] Jolly. — *Les Phosphates*, 1887, pag. 522.

[3] Andouard.— *Eléments de pharmacie* 1898, pag. 248.

de chaux et de soude dans l'édition de 1884, et donne les formules de certaines préparations galéniques dont ils forment la base.

Les hypophosphites employés en pharmacie sont ceux de chaux, de soude, de magnésie et de fer. Ce sont des sels déliquescents, très solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool ; ils sont caractérisés par leurs propriétés réductrices ; ils se transforment facilement en phosphates sous l'influence des principaux réactifs oxydants ; exposés à l'air, ils absorbent l'oxygène et se changent en phosphites.

Les réactions qui permettraient de différencier les hypophosphites des autres composés oxygénés du phosphore, et en particulier des phosphites, ne sont pas applicables lorsque ces sels sont en solution dans l'urine. Le chlorure de baryum, le chlorure de calcium, l'acétate de plomb, qui pourraient les faire distinguer des phosphites, précipitent toutes les urines. Le seul réactif qui nous ait permis de reconnaître le passage des hypophosphites dans les urines est le chlorure double de palladium et de sodium.

Cette réaction très sensible, en l'absence d'iodures, a été pour nous plus pratique que la caractérisation par le dégagement d'hydrogène phosphoré pendant la calcination.

D'après Rabuteau [1], les hypophosphites ne s'éliminerait pas totalement en nature; une partie s'oxyderait dans l'organisme et s'y transformerait en phosphates ; ils auraient pour effet d'augmenter de 20 °/₀ l'élimination de l'urée.

MM. Paquelin et Jolly [2] concluent des expériences qu'ils ont faites, que les hypophosphites traversent l'organisme

[1] Rabuteau, — *Loc. cit.*, pag. 105.

[2] Jolly. — *Loc. cit.*, pag. 502.

sans y subir aucune métamorphose et qu'on les retrouve en totalité dans les urines, que, sous l'influence des hypophosphites, l'urine augmente de volume et de densité, que l'élimination de l'urée et celle de l'anhydride phosphorique s'accroissent aussi.

M. Boddaert [1] dit que les hypophosphites, aussi bien celui de sodium que celui de calcium, sont éliminés en nature par les urines rapidement et complètement, qu'ils ne sont pas transformés en phosphates, que, sous l'influence de leur action, la quantité d'urée, d'anhydride phosphorique et de chlorures augmente, en même temps que le volume total de l'urine s'accroît et que sa densité s'élève.

Contrairement à l'opinion de Churchill, nous croyons avec notre confrère Jolly que le phosphore ne se trouve pas dans l'économie à l'état de composé oxydable, puisqu'on ne l'y rencontre qu'à son maximum d'oxydation. La question nettement posée est donc de savoir si les hypophosphites traversent l'économie sans se transformer et sont éliminés en nature, ou s'ils sont transformés en phosphates : dans le premier cas, ils n'agiraient pas comme composés phosphatés; dans le second, leur transformation en phosphates ne pourrait s'opérer qu'au détriment de l'oxygène de l'organisme, qu'ils appauvriraient d'autant.

En admettant que les hypophosphites passent sans se modifier dans les urines, comment les doserons-nous ?

La méthode que nous avons employée repose sur les deux données suivantes, dont nous avons pris soin de vérifier l'exactitude :

1° La liqueur d'urane est sans action sur les hypophosphites, même à chaud ;

[1] A. Boddaert ; *Arch. de pharmacodynamie*, II, p. 195, 1896.

2° Chauffés en présence de l'acide sulfurique et de l'oxalate neutre de potasse, les hypophosphites se transforment entièrement en phosphates.

Ce procédé d'oxydation n'est autre que la méthode de Kjeldahl, que nous employons pour le dosage de l'azote. Nous ne compliquerons pas les détails de l'analyse, puisque la même opération nous permettra de doser l'azote et les hypophosphites transformés en phosphates. Si nous traitons un volume connu d'urine contenant des hypophosphites par la méthode de Kjeldahl et que nous y dosions ensuite l'acide phosphorique total, le résultat que nous obtiendrons nous donnera non seulement la quantité d'acide phosphorique des phosphates contenus dans l'urine, mais aussi la quantité d'acide phosphorique provenant de la transformation des hypophosphites. Connaissant par un premier dosage à l'urane, après précipitation par la mixture magnésienne, le poids d'anhydride phosphorique des phosphates, nous en déduirons facilement celui qui appartient aux hypophosphites.
1 gr. d'hypophosphite de chaux correspond à $0^{gr},835$ de P^2O^5.
1 gr. d'hypophosphite de chaux contient $0^{gr},3294$ de CaO.

Observation I. (24 mars au 4 avril 1900). — Notre première série d'expériences a été faite sur un chien. Après l'avoir mis en cage et l'avoir alimenté pendant plusieurs jours absolument de la même manière, nous avons obtenu une composition analytique constante des urines, et ce n'est qu'à partir de ce moment que nous avons retenu les résultats de nos analyses.

A partir du 28 mars, nous lui avons fait absorber 3 gr. d'hypophosphite de chaux par jour, et cela pendant quatre jours consécutifs, ce qui nous a fait un total de 12 gr.

Les résultats analytiques obtenus avant, pendant et après l'administration du médicament, sont résumés dans le tableau ci-après :

Moyenne des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	A. Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	P^2O^5 de l'hypophosphite	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	AzU / AzT	AcU / U	P^2O^5 / U
	cc	cc											
Avant...	1590	20.70	0.209	12.28	10.24	21.94	1.93	—	3.26	0.73	83	0.95	8.8
Après...	1450	18 85	0.213	12.33	10.20	21.82	2.02	—	3 38	0.72	82	0 98	9.2

Analyse des urines pendant le traitement.

	cc	cc											
28 Mars.	1640	17.22	0.206	12.55	10.61	22 71	1.61	1.609	2.62	0.67	84	0.90	7.1
29 —	1590	18.28	0.167	13.08	10 50	22.51	1.43	2.067	2.23	0 73	80	0.74	6.3
30 —	1460	15.33	0.153	12.01	9.64	20.67	1.17	2.920	1.81	0.54	80	0.74	5.6
31 —	1500	18.00	0 157	11.47	8.82	18 88	1.44	1.860	2.34	0 61	86	0.77	7.6
Totaux..	6190	68.83	0.683	49.11	39.57	84.77	5.65	8.456	9.00	2.55	330	3.15	26.6
Moyennes	1550	17 21	0 171	12.27	9.89	21.19	1.41	2.14	2.25	0 64	82	0.78	6.65

Pendant les quatre jours qu'il a absorbé l'hypophosphite de chaux, nous n'avons rien remarqué d'anormal dans la manière d'être de l'animal, qui ne paraissait nullement incommodé du traitement qu'on lui faisait subir.

Les urines des jours qui ont précédé le traitement n'étaient nullement influencées par l'addition d'une solution de chlo-

rure double de palladium et de sodium, mais, le 28 mars, 2 heures après la première ingestion d'hypophosphite, le chien ayant uriné, le réactif ajouté à l'urine a produit un précipité noir, précipité que nous avons obtenu avec toutes les urines émises pendant la durée du traitement. Les urines du 1er avril (après cessation du traitement) précipitent encore le réactif ; le 2 avril, nous avons obtenu une légère coloration noire ; le 3 avril, pas de coloration. Le passage de l'hypophosphite dans les urines n'est donc pas douteux ; il s'effectue rapidement et il est complet 48 heures après l'absorption.

Avant de nous occuper des transformations qu'a pu subir l'hypophosphite, en traversant l'économie, examinons les diverses modifications que son passage a pu apporter aux éléments constituants de l'urine autres que l'acide phosphorique.

Densité à +15° : sans changt (avant 1.0153 ; pendant 1.0156) ;

Volume : sans changement ;

Acidité : diminution ;

Acide urique : diminution ;

Azote : sans changement ;

Urée —

Rapport $\frac{AzU}{AzT}$: —

Rapport $\frac{AcU}{U}$: diminution.

Sans vouloir discuter au point de vue physiologique les résultats obtenus, nous devons constater que, sous l'influence de l'ingestion d'hypophosphite, l'élimination de l'acide urique a été entravée ; cette diminution ne nous surprendrait pas, si elle était accompagnée, comme cela a lieu généralement, d'une augmentation dans l'acidité. C'est le contraire qui se produit ici, l'acidité diminue parallèlement à l'acide urique.

Les dosages consécutifs que nous avons faits de l'acide phosphorique des phosphates et de celui obtenu après oxydation, nous permettent de nous rendre compte que la totalité de l'hypophosphite est passée dans les urines.

Nous avons dit qu'un gramme d'hypophosphite de chaux correspondait à $0^{gr},835$ de P^2O^5. 12 grammes, c'est-à-dire la quantité ingérée, donneraient $0.835 \times 12 = 10^{gr},02$ de P^2O^5.

Pendant les quatre jours de traitement, il s'est éliminé une quantité d'hypophosphite correspondant à $8^{gr},456$ de P^2O^5, mais, l'élimination ayant persisté après, nous trouvons dans les urines du 1er avril $1^{gr},220$ de P^2O^5, et dans celles du 2 avril 0.061 : ce qui nous fait un total de $9^{gr},737$ de P^2O^5. Nous retrouvons donc sensiblement les $10^{gr},02$ de P^2O^5 ingérés à l'état d'hypophosphite. *Ce dernier passe donc entièrement et bien à l'état d'hypophosphite dans les urines.* En disant que l'hypophosphite de chaux a été éliminé à l'état d'hypophosphite, nous nous sommes bien gardé de dire que c'était à l'état d'hypophosphite de chaux. Nous croyons, au contraire, qu'il y a transformation de l'hypophosphite de chaux en hypophosphite alcalin. En effet, lorsque nous traitons l'urine par un excès d'ammoniaque pour doser les phosphates terreux, nous précipitons toute la chaux, et, s'il s'en trouvait à l'état d'hypophosphite, elle serait aussi précipitée ; or, la quantité de bases terreuses précipitées ne correspond nullement à la quantité d'hypophosphite contenue dans l'urine. Il est vrai que les sels de chaux solubles ne sont précipités par l'ammoniaque qu'en solutions très concentrées, mais nous opérons ici en présence d'un excès de phosphates alcalins, et dans ces conditions la chaux est entièrement précipitée. Du reste, nous allons retrouver la totalité de la chaux ingérée.

En même temps que nous procédions à l'analyse des urines, nous avons analysé les fèces du chien soumis à l'expérimentation. Avec l'alimentation habituelle, les excréments rejettent $0^{gr},61$ de chaux par jour, soit pour les quatre jours d'expérience : $0.61 \times 4 = 2^{gr},44$. Or, l'élimination de la chaux par les fèces a été pendant ce temps de $6^{gr},49$, soit un excédent de chaux de $4^{gr},05$. Nous savons d'ailleurs que 1 gramme d'hypophosphite de chaux contient $0^{gr},3294$ de chaux. 12 grammes en contiendront $0^{gr},3294 \times 12 = 3.95$. La chaux est donc rejetée avec les excréments, et le faible excédent de chaux qui pourrait être attribué à une erreur d'analyse, peut très bien provenir de la diminution, que nous avons constatée dans l'urine, de l'élimination des phosphates terreux dont la chaux a suivi une autre voie d'élimination.

Il nous serait difficile d'expliquer, autrement que par des suppositions plus ou moins fantaisistes, sous quelle influence s'est opéré ce changement de l'hypophosphite de chaux en hypophosphite alcalin ; en présence des résultats analytiques, nous devons simplement admettre cette transformation et dire qu'elle a eu pour corollaire l'élimination de la chaux par les fèces.

La diminution que nous constatons dans la quantité d'acide phosphorique éliminé par les urines nous surprend. P^2O^5, qui était $1^{gr},93$, descend à 1,41. Le rapport $\frac{P^2O^5}{U}$ de 8,8 est descendu à 6,65. Par suite il y a diminution aussi dans les proportions de phosphates terreux et alcalins : le rapport des phosphates terreux aux phosphates alcalins, qui était de 21 °/₀ avant le traitement et de 22 °/₀ après, s'est élevé à 29 °/₀ pendant l'ingestion du médicament : la diminution des phosphates porte donc surtout sur les phosphates alcalins. Sans vouloir en tirer des conclusions, nous

croyons devoir rapprocher ce fait de celui que nous avons examiné précédemment, c'est-à-dire le passage dans l'urine de l'hypophosphite de chaux à l'état d'hypophosphite alcalin.

La proportion d'acide phosphorique diminue, et cela est bien réel, car, si l'élimination de P^2O^5 eût été la même que celle des jours qui ont précédé le traitement, nous aurions obtenu un total de $1,93 \times 4 = 7^{gr},72$; l'élimination n'a été que de 5^{gr}, 65, la différence en moins est donc de $2^{gr},07$. L'analyse des fèces accuse, au contraire, une augmentation de P^2O^5. Dans les quatre jours d'expérience, le chien a rejeté par les excréments $4^{gr},21$ de P^2O^5 ; en dehors de tout traitement, avec sa nourriture habituelle, le chien en éliminait $0^{gr},52$ par jour, soit $0,52 \times 4 = 2^{gr},08$ en quatre jours ; l'élimination de P^2O^5 par les fèces a donc été de $4^{gr},21 - 2,08 = 2^{gr},13$, c'est-à-dire sensiblement la quantité qui nous manque dans les urines.

L'hypophosphite de chaux, en passant dans l'économie, empêche donc ou mieux entrave l'assimilation de P^2O^5.

Pour compléter notre étude sur l'élimination des hypophosphites, nous avons fait des expériences sur un malade de l'Hôtel-Dieu de Nimes, en employant l'hypophosphite de soude.

Observation II. — (30 mars au 7 avril 1900). E..., 18 ans. Salle Saint-Jacques, n° 2, Hôtel-Dieu.— Tuberculeux pottique. Paraplégie par compression de la moelle.

En cinq jours, du 3 au 7 avril, nous lui avons fait prendre 3 gr. d'hypophosphite de soude correspondant à 2^g50 d'anhydride phosphorique, soit 0,60 d'hypophosphite par jour.

Analyse des urines avant le traitement

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Az de Urée	Urée	P^2O^5	P^2O^5 de l'hypophosphite	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	AzU / AzT	AcU / U	P^2O^5 / U
	cc	cc											
30 Mars.	1620	11.20	0 30	3.98	2.64	5.62	0.88	—	1.16	0.69	65	5.4	15.65
31 » .	1520	7.60	0 32	4.06	2 67	5.74	0.79	—	1.09	0.67	66	5.5	13.76
1er Avril.	1150	10 35	0.36	4.22	2.70	5.80	0.83	—	1.10	0.64	64	6.0	14.31
2 » .	1110	8.80	0.38	4 84	3.24	6.92	0.80	—	1.00	0.69	66	5.4	11.56
Totaux..	5100	37.95	1.36	17.10	11.25	24 08	3.30	—	4 35	2.69	261	22.3	55 28
Moyennes	1350	9.49	0.34	4.27	2 81	6.02	0.82	—	1.09	0.67	65	5.6	13.82

Analyse des urines pendant le traitement

	cc	cc											
3 Avril.	1250	6 25	0 32	4 22	2.94	6.30	0.68	0.43	0.80	0.62	69	5.4	10.71
4 » ..	1200	4.80	0.29	4.06	2.69	571	0.53	0.47	0.62	0.49	66	5 0	9.29
5 » ..	1160	6 96	0 32	3.76	2.46	5 24	0.46	0.38	0.56	0.43	64	6 0	8.75
6 » ..	1240	6.20	0 35	4.27	2.67	5 66	0.52	0.50	0.51	0.50	64	6.2	9.18
7 » ..	1100	6 60	0.31	3.97	2.51	5.25	0.44	0.39	0.36	0.61	63	5.7	8.22
Totaux..	5950	30 81	1.59	20.28	13.27	28.16	2 63	2.17	2.85	2.65	326	28.3	46.15
Moyennes	1 90	6.16	0.31	4 05	2.65	5 63	0.52	0.43	0.57	0 53	65	5 6	9 23

Les résultats obtenus ne font que confirmer ceux de la première observation : le volume d'émission de l'urine a toutefois diminué.

Acidité : diminution ;
Acide urique : faible diminution ;
Azote : stationnaire ;
Urée : stationnaire ;
Acide phosphorique : diminution.
Le rapport $\frac{P^2O^5}{U}$ est tombé de 13,82 à 9,23.

La totalité de l'hypophosphite ingéré a été éliminée par les urines.

Observation III. (1er au 12 mars 1900). — R..., jeune fille, 15 ans ; salle Sainte-Anne, n° 8 ; Hôtel-Dieu de Nimes. — Anémie. Traitement par l'hypophosphite de soude.

Cette observation confirme la précédente ; nous nous contenterons d'en indiquer les résultats.

Sous l'influence du traitement par l'hypophosphite de soude,

l'acidité des urines qui était de	13cc06	est descendue à	11cc63
l'acide urique	—	0.43	—	0.39
l'acide phosphorique	—	0.92	—	0.78

L'hypophosphite a été éliminé en totalité.

Des observations précédentes nous concluons que :

Les hypophosphites ingérés par voie stomacale passent en totalité dans les urines.

L'hypophosphite de chaux y passe à l'état d'hypophosphite alcalin, la chaux étant éliminée par les fèces.

Sous l'influence de l'ingestion d'hypophosphite :

1° L'élimination de l'acide phosphorique par les urines est entravée ;

2° L'acidité de l'urine et l'élimination de l'acide urique diminuent ;

3° L'élimination de l'azote et de l'urée n'est pas modifiée ;
4° La densité reste la même ;
5° Il n'y a pas augmentation du volume de l'urine.

II. — PHOSPHITE DE CHAUX.

$(PO^3)^2CaH^4$

Les phosphites minéraux ne sont pas employés en pharmacie ; aussi ne les voyons-nous mentionnés dans aucun formulaire. Nous avons cru néanmoins ne pas devoir les passer sous silence et nous en occuper, ne serait-ce que pour combattre le préjugé qui en fait des composés toxiques.

Les renseignements, autres que ceux qui s'appliquent à la chimie pure, que nous avons pu nous procurer sur les phosphites, sont, du reste, peu nombreux.

L'acide phosphoreux PO^3H^3 contient trois atomes d'hydrogène, mais deux seulement sont remplaçables par des bases; le troisième atome d'hydrogène peut pourtant être remplacé par un radical alcoolique. Cet acide se comporte donc comme acide bibasique et forme deux classes de sels : les sels neutres PO^3CaH, les sels acides $(PO^3)^2CaH^4$.

Les phosphites sont changés en phosphates par les principaux agents d'oxydation ; ils éprouvent la même transformation lorsqu'on les fait bouillir avec un excès d'alcali.

Quoique dans ses *Eléments de toxicologie*, M. Rabuteau dise que l'acide phosphoreux et les phosphites alcalins peuvent être pris à des doses assez élevées, que MM. Hünefeld, Graves, Savitsch et Buchheim leur reconnaissent aussi une inocuité relative, M. Schultz[1], qui s'est occupé de la toxicité des

[1] Dujardin-Beaumetz. Dictionnaire de thérapeutique, 1889, tome IV page 251.

combinaisons oxygénées du phosphore (*in Arch. f. exp. path. u. Pharmacie, 1885*), déclare que les phosphites, contrairement aux hypophosphites, constituent des poisons très violents qui agissent surtout sur les centres nerveux et les glandes abdominales.

M. le professeur Prunier[1], dans ses *Médicaments chimiques*, (1896), dit que les phosphites sont exclus, comme toxiques, des applications thérapeutiques, et que l'une des premières précautions à prendre, lorsqu'on fait usage des hypophosphites, c'est de vérifier s'ils ne contiennent pas de phosphites.

En ce qui concerne les transformations que peuvent subir les phosphites en traversant l'économie, nous n'en trouvons mention que dans les *Éléments de toxicologie et de médecine légale* de Rabuteau[2], qui nous dit que les phosphites ingérés sont transformés en phosphates.

Les procédés analytiques que nous avons employés ont été les mêmes que pour les hypophosphites : toutefois ce n'est que plus lentement et à chaud seulement que la solution de chlorure double de palladium et sodium produit un précipité noir peu volumineux. Le meilleur moyen de déceler les phosphites est donc le dégagement d'hydrogène phosphoré.

La liqueur d'urane est sans action sur les phosphites ; de même que les hypophosphites, les phosphites se transforment en phosphates par oxydation sous l'influence de l'acide sulfurique et de l'oxalate de potasse.

Le phosphite de chaux dont nous nous sommes servi pour

[1] Prunier Les médicaments chimiques, tome I, p. 502.

[2] Rabuteau Eléments de Toxicologie et de médecine légale 2me édition page 8.

nos expériences, est du phosphite de chaux acide qui répond à la formule $(PO^3)^2CaH^4$.

1 gram. de ce phosphite correspond à 0gr,703 d'anhydride phosphorique et à 0gr,277 de chaux.

Voici les résultats de nos recherches.

Observation IV. (Du 10 au 18 novembre 1900). — Expériences faites sur un chien. Le 13 novembre, nous avons fait prendre à ce chien 5 gram. de phosphite de chaux ; il en a pris autant les 14 et 15 novembre.

Moyenne des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	P^2O^5 du phosphite	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	AzU / AzT	AcU / U	P^2O^5 / U
	cc	cc											
Avant...	1430	15.16	0.290	14.01	11.46	24.53	1.53	—	2.59	0.54	81.6	1.18	6.25
Après ..	1520	16.20	0.262	13.77	11.02	23.60	1.45	—	2.20	0.57	80 0	1.11	6.14

Analyse des urines pendant le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	P^2O^5 du phosphite	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	AzU / AzT	AcU / U	P^2O^5 / U
	cc	cc											
13 Nov..	1520	25.84	0.287	16.54	13.41	28.70	2.67	0.49	4.86	0.56	81.0	1.00	9.30
14 —	1380	42.78	0.232	14.61	11.39	24.32	2.65	0.61	4 85	0 51	77.0	0.95	10.89
15 —	1470	41 16	0 250	15 12	12.09	25.92	2 65	0.66	4.82	0.54	80.0	0.96	10.22
Totaux..	4370	109.78	0.769	46.27	36 89	78.94	7.97	1.76	14.53	1.61	238.0	2.91	30.41
Moyennes	1460	36.59	0 256	15.42	12.29	26.31	2.66	0.58	4.84	0.53	79.3	0 97	10.13

Dans l'espace de trois jours, nous avons fait absorber au chien 15 grammes de phosphite acide de chaux. L'animal pesant 21 kilogrammes, l'homme pourrait, ce nous semble, en supporter, sans inconvénient, une dose plus forte. Le chien n'a pas paru incommodé par cette médication, et nous pouvons donc penser que la toxicité des phosphites, qui ne repose sur aucune donnée sérieuse, est fort problématique. Dans tous les cas, si les phosphites devaient être nuisibles, ce serait par suite de la forte acidité qu'ils possèdent et qu'ils communiquent à l'urine lorsqu'ils sont absorbés. Le phosphite de chaux a une réaction acide très marquée, puisque, pour neutraliser 1 gramme de ce sel, nous avons dû employer 12 cc. 2 de liqueur alcaline normale.

Le volume d'émission des 24 heures n'a pas sensiblement été modifié, et il en est de même de l'acide urique, dont la diminution est peu importante. Il y a, au contraire, augmentation sensible de l'azote total et de l'urée. Le rapport $\frac{AzU}{U}$ est descendu de 1.18 à 0.97.

En ce qui concerne les produits phosphorés, nous remarquons une forte augmentation dans l'élimination de l'anhydride phosphorique, et, par suite, le rapport $\frac{P^2O^5}{U}$, qui était de 6,25, s'est élevé à 10,13.

Une partie du phosphite de chaux passe dans les urines sans d'autre métamorphose que son changement en phosphite alcalin. La production d'hydrogène phosphoré que nous avons obtenue, par calcination après évaporation, confirme ce fait.

Pendant les trois jours qu'a duré le traitement, la quantité d'anhydride phosphorique correspondante aux phosphites passés sans modifications dans les urines est de 1 gr. 76;

l'urine du 16 novembre en contenait encore 0 gr. 30 ; celle du 17 n'en renfermait plus ; ce qui fait un total de 2 gr. 06. Dans le même temps la proportion d'anhydride phosphorique, éliminé à l'état de phosphates, a été de 7 gr. 97, lorsqu'en temps normal elle est de 4 gr. 50 ; il y a donc une augmentation de 3 gr. 47 qui, ajoutés aux 2 gr. 06 éliminés à l'état de phosphites, forment un total de 5 gr. 53 de P^2O^5 éliminés par les urines.

Les 15 grammes de phosphite de chaux ingérés correspondent à 10 gr. 54 de P^2O^5 ; donc 10,54—5,53 soit : 5gr.01 de P^2O^5 représentent la quantité d'anhydride phosphorique provenant du phosphite qui n'a pas été éliminé par les urines. L'analyse des fèces prouve qu'elles contiennent 4 gr. 558 de P^2O^5 en plus de celui qu'elles renferment habituellement : c'est donc sensiblement la quantité non éliminée par les urines.

Les résultats analytiques obtenus nous permettent d'affirmer qu'une partie du phosphite passe en nature dans les urines, mais que la plus grande quantité subit une oxydation qui le transforme en phosphate.

Comme pour les hypophosphites, la totalité de la chaux a été rejetée par les fèces.

En voyant les conclusions auxquelles nous mènent les résultats de nos expériences, on pourrait supposer et nous objecter que Rabuteau a raison de dire que les phosphites se transforment dans l'économie et sont éliminés à l'état de phosphates, car, si nous croyons prouver que la quantité totale des phosphates ingérés n'est pas complètement oxydée, cela tient à ce que nous en avons administré des doses exagérées. Nous répondrons par une expérience que nous avons faite sur nous-même et qui fait l'objet de l'observation qui suit :

Observation V.— (2 et 3 mars 1901). Le 2 mars au matin, après avoir rejeté les urines émises pendant la nuit, nous avons recueilli les diverses émissions qui ont suivi. A 3 h. de l'après midi, nous avons absorbé 1 gramme de phosphite de chaux. Nous avons dosé l'anhydride phosphorique dans chacune des différentes émissions : 1° directement ; 2° après oxydation par l'acide sulfurique et l'oxalate d'ammoniaque.

Les résultats obtenus sont les suivants :

	VOLUME	P^2O^5 dosage direct.	P^2O^5 dosage après oxydation.
	cc		
2 mars, midi.....	440	0.704	0.704
— 10 h. soir...	670	1.434	1.662
3 — 7 h. matin.	380	1.155	1.231
— midi.	400	0.656	0.656

Dans l'urine recueillie le 2 mars à midi, les deux dosages d'acide phosphorique concordent ; mais, après l'ingestion du phosphite de chaux, la concordance n'existe plus, et nous trouvons, dans les émissions de 10 heures du soir et de 7 heures du matin, du phosphore incomplètement oxydé. Cet excès d'anhydride phosphorique provient certainement de l'oxydation d'une partie du phosphite ingéré. L'élimination étant achevée, les dosages de l'acide phosphorique des urines émises le 3 mars à midi sont identiques.

La dose de phosphite que nous avons absorbé est relativement faible, elle correspond à $0^{gr},70$ d'anhydride phosphorique. Ce phosphite n'a pas été totalement transformé en phosphate, puisque nous en trouvons $0^{gr},30$ éliminé en nature.

Nous croyons résumer les résultats obtenus en concluant que les phosphites ingérés sont, en partie, oxydés en traver-

sant l'organisme et transformés en phosphates, qu'ils sont donc, en partie, éliminés à cet état par les urines, mais que néanmoins une certaine quantité ne subit aucune métamorphose et s'élimine en nature par la même voie ; que les phosphites ne sont pas toxiques ; que le phosphite de chaux est transformé en phosphite alcalin.

L'ingestion des phosphites dans l'économie :

1° N'influe pas sur la quantité des urines des 24 heures ;

2° Elle augmente considérablement l'acidité ;

3° Elle diminue légèrement l'élimination de l'acide urique ;

4° Elle augmente au contraire l'azote total et l'urée ;

5° Elle réduit, par suite, le rapport de l'acide urique à l'urée.

III. — MÉTAPHOSPHATE DE CHAUX. MÉTAPHOSPHATE DE SOUDE

$(PO^3)^2\,Ca$ $PO^3\,Na$

S'il est une classe de composés oxygénés du phosphore que nous pourrions négliger, c'est bien celle des métaphosphates, qui n'ont pour nous qu'un intérêt très médiocre, puisqu'ils ne sont d'aucun emploi en médecine. Nous ne les trouvons mentionnés dans aucun traité de pharmacie, et M. le professeur Prunier, dans ses *Médicaments chimiques*, 1896, ne leur consacre qu'une ligne et se contente de dire que jusqu'à présent ils sont à peu près sans application en thérapeutique. Malgré le dédain, probablement justifié, dont ils sont l'objet, nous avons cru de notre devoir de les étudier, afin de rendre aussi complet que possible le travail que nous avons entrepris.

Les métaphosphates alcalins sont solubles ; les autres sont

insolubles et résistent même à l'action directe des acides les plus forts ; néanmoins ils se changent assez facilement en phosphate tribasique sous l'action d'une base : l'eau elle-même peut produire, dans quelques cas, ce changement de basicité.

Nous n'avons trouvé nulle part de renseignements sur l'élimination de ces sels. M. Schultz [1], dont nous avons déjà parlé à propos des phosphites, nous dit que les métaphosphates exercent une action toxique sur l'estomac et l'intestin.

La seule question intéressante pour nous est de savoir par quelles voies les métaphosphates ingérés sont éliminés ; s'ils traversent l'économie sans se décomposer, ou bien s'ils y subissent une transformation.

Examinons d'abord les meilleures méthodes analytiques à employer, pour différencier les métaphosphates des autres composés auxquels ils peuvent donner naissance en s'hydratant. Nous savons, du reste, avec quelle facilité ils se transforment en orthophosphates, et c'est surtout d'avec ces derniers que nous devons pouvoir les distinguer.

M. le Professeur Denigès, dans sa *Chimie analytique* [2], nous dit que les dérivés métaphosphoriques ne précipitent pas à froid le molybdate d'ammoniaque en solution azotosulfurique, qu'ils ne les précipitent que par une ébullition prolongée qui les transforme en dérivés orthophosphoriques.

Les expériences que nous avons faites pour contrôler ces réactions, qui nous séduisaient par leur exécution facile, ne nous ont pas permis de les adopter. En effet, le réactif

[1] Schultz, *loc. cit.*

[2] Denigès, *Chimie analytique*, 1898, p. 100 et 67.

azotomolybdique précipite à froid lentement, incomplètement il est vrai, mais d'une façon certaine, les solutions de métaphosphates sur lesquelles nous l'avons expérimenté. Après un séjour de 24 heures à l'étuve à 37°, nous avons obtenu, en traitant une solution de métaphosphate de soude par le réactif molybdique, la précipitation de 34 °/₀ de P^2O^5. Nous avons donc rejeté ce procédé.

Le dosage de l'acide phosphorique, par la liqueur d'urane, en présence de métaphosphates, ne peut être employé, car, sous l'effet de l'ébullition, les métaphosphates se transforment en orthophosphates, et, sans toutefois s'opérer complètement, la transformation est d'autant plus complète que l'ébullition se prolonge plus longtemps. Les résultats ne peuvent être qu'erronés : en moyenne, ils nous ont donné 15 °/₀ de P^2O^5.

Abandonnant ces procédés, nous avons trouvé dans la mixture magnésienne le moyen de séparer et doser l'acide phosphorique des divers composés phosphatés. Ce procédé, qui, à notre connaissance, n'est mentionné dans aucun traité d'analyses, s'appuie sur une réaction fondamentale des phosphates, leur précipitation par un sel de magnésie, additionné de sel ammoniac et d'ammoniaque.

La mixture magnésienne précipite, en effet, tous les phosphates de leurs solutions à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien ; mais, si le réactif en excès laisse intact le précipité des orthophosphates, il redissout au contraire entièrement les méta et les pyrophosphates. Nous avons contrôlé l'exactitude de cette réaction, non seulement sur des solutions simples ou composées des divers phosphates, mais aussi sur des solutions de ces sels dans l'urine.

La mixture magnésienne que nous avons employée dans

nos recherches est celle qui est indiquée dans la *Chimie analytique* du professeur Denigès et que l'on prépare avec :

Sulfate de magnésie . . . 83 gram.
Chlorure d'ammonium . . 166 gram.

On dissout chacun de ces sels dans environ 1/4 de litre d'eau ; on mélange les deux solutions ; on ajoute :

Ammoniaque à 22° B. 260 centim cubes
Eau distillée ad. . . 1000 centim. cubes.

Si donc on ajoute à de l'urine un excès de mixture magnésienne, on ne précipite que l'acide phosphorique provenant des orthophosphates, les métaphosphates et les pyrophosphates restant en solution.

D'autre part, si on traite à chaud un métaphosphate par l'acide sulfurique et l'oxalate de potasse, on le transforme entièrement en orthophosphate, comme nous l'avons vérifié.

Si nous dosons l'acide phosphorique, après traitement des urines par la méthode Kjeldahl (acide sulfurique et oxalate neutre de potasse), le résultat nous fera connaître la totalité d'anhydride phosphorique qui s'y trouve sous n'importe quelle forme. La précipitation d'une même quantité d'urine par la liqueur magnésienne nous indiquera la quantité de P^2O^5 qu'elle contient à l'état d'orthophosphate. La différence entre les deux résultats nous fixera sur la quantité exacte de P^2O^5 à l'état de métaphosphate.

Le métaphosphate de chaux contient théoriquement :

P^2O^5 71,7 o/o
CaO 28,2 o/o

L'analyse de celui que nous avons employé nous a donné :

P^2O^5 72,2 o/o
CaO 27,8 o/o

Donc 1 gramme du métaphosphate de chaux que nous avons employé contient $0^{gr}722$ de P^2O^5 et a $0^{gr}278$ de CaO.

Observation VI (du 4 au 13 novembre 1900). — Expériences faites sur un chien. Les 7, 8 et 9 novembre, nous avons donné à l'animal 5 grammes de métaphosphate de chaux réduit en poudre, soit 15 grammes dans les trois jours.

Moyennes des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	L^2O^5	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	$\frac{AzU}{AzT}$	$\frac{AcU}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc										
Avant...	1420	13.61	0.306	14.47	11 94	24.98	1.58	2.98	0.51	82	1.22	6.32
Après...	1460	15.16	0.290	14.01	11.45	24.53	1.53	2.59	0.54	81	1.18	6.23

Analyse des urines pendant le traitement.

	cc	cc										
7 nov...	1420	10.24	0.247	12.99	10 44	22.35	1.29	2.30	0 61	80	1.10	5 77
8 » ...	1480	13.22	0.279	14.35	11.75	25.14	1 89	3.25	0.55	82	1.11	7 52
9 » ..	1570	14.13	0.264	14.77	12.01	24.70	1.76	3 07	0.60	81	1.06	7 12
Totaux..	4470	37.59	0.790	42.11	34.20	72.19	4.94	8.62	1.76	243	3.27	20.41
Moyenn°.	1490	12 53	0.263	14 03	11.40	24.06	1.64	2.87	0.58	81	1.09	6.80

Les résultats que nous obtenons ne dénotent aucune modification sensible dans les éléments constituants de l'urine,

après l'ingestion du métaphosphate de chaux. Ceci ne saurait nous surprendre, car, comme nous l'avons déjà signalé, ce sel n'est pas attaqué par les acides les plus forts, et les acides des sucs digestifs n'ont dû avoir aucune action sur lui. Le métaphosphate a traversé le tube digestif sans être altéré, et nous le retrouvons intact dans les fèces. La calcination seule de ces derniers en est un indice pour nous, car le résidu que nous obtenons habituellement est formé de cendres pulvérulentes, tandis qu'ici nous sommes en présence d'un résidu qui forme une seule masse, d'un aspect vitreux, qui rappelle celui des métaphosphates. Le dosage direct de l'acide phosphorique, que nous avons fait dans les fèces, nous a donné la quantité de P^2O^5 que nous trouvons habituellement lorsque l'animal n'est soumis à aucun traitement ; soit $3^{gr},84$ pour une période de huit jours. Nous avons aussi dosé l'anhydride phosphorique dans les fèces après calcination en présence de potasse caustique. Le métaphosphate a été changé en orthophosphate, et le résultat obtenu, $13^{gr}552$, représente la totalité de l'acide phosphorique du phosphate et du métaphosphate. En déduisant de ce chiffre $3^{gr}82$, représentant l'acide phosphorique provenant de l'alimentation, il nous reste $9^{gr}712$ d'acide phosphorique rejeté à l'état de métaphosphate ; théoriquement nous devions en obtenir $10^{gr}75$.

De même, la quantité de chaux que nous trouvons, $3^{gr}78$, est un peu inférieure à celle que nous devrions trouver, soit, $4^{gr}16$.

Devant ces résultats nous avons tenu à savoir comment se comporterait dans les mêmes conditions un métaphosphate soluble ; nous avons choisi le métaphosphate de soude.

Observation VII. (Du 26 décembre 1900 au 2 janvier

1901). — Expérience faite sur un chien auquel nous avons fait absorber 15 grammes de métaphosphate de soude en trois jours, soit 5 grammes par jour.

Moyenne des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume (2 décimales)	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Phosph. Alcalins	Phosph. Terreux	$\frac{AzU}{AzT}$	$\frac{AcU}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc										
Avant..	1430	17.16	0.300	14 16	11.56	24.76	1.45	2.40	0.62	82	1.19	5 83
Après...	1500	16.70	0.329	14.15	11.92	25:53	1.82	3.16	0.55	84	1.30	7,07

Analyse des urines pendant le traitement.

	cc	cc										
28 Déc..	1600	32.00	0.269	15 05	12.24	26.19	3.26	5.95	0.66	81	1.02	12.44
29 »...	1680	40.32	0.265	14 81	12.35	26 44	3.89	7.12	0.77	83	1.00	14,71
30 »...	1460	35.04	0.275	12.65	10 51	22.51	3.67	6.83	0.60	83	1.22	16.26
Totaux.	4740	107 36	0.809	42.51	35.10	75.04	10.82	19 90	2.03	247	3 24	43 41
Moyennes	1580	35.78	0.269	14.17	11 70	25.01	3.60	6.63	0 67	82	1.08	14.47

Les résultats de cette observation prouvent que le métaphosphate de soude a été assimilé en partie et qu'il est éliminé en partie aussi par les urines. Nos recherches nous permettent d'affirmer que le métaphosphate de soude passe dans les urines à l'état de phosphate alcalin. Du reste, le métaphosphate de soude en solution est neutre et son ingestion augmente l'acidité des urines considérablement, comme le fait le phosphate de soude, auquel, en général, on l'attribue.

En 3 jours, l'élimination de l'anhydride phosphorique est augmentée de $10^{gr},82 - 4.50 = 6^{gr},32$. Nous avons retrouvé le complément de l'acide phosphorique dans les fèces, mais il s'y trouve à l'état de phosphate et non de métaphosphate.

Si nous comparons les résultats de cette observation à ceux de la précédente, nous remarquons que les chiffres qui expriment les résultats des éléments azotés sont identiques, tandis que le volume d'émission s'est légèrement élevé, l'acidité s'est considérablement accrue, l'élimination de l'anhydride phosphorique et par suite le rapport $\frac{P^2O5}{U}$ a augmenté.

Pour nous résumer, nous dirons : les métaphosphates ingérés se comportent de façon différente, suivant qu'ils sont solubles ou non.

Le métaphosphate de chaux insoluble traverse le tube digestif sans être assimilé et sans subir la moindre transformation ; il est rejeté en totalité et en nature par les fèces.

Les métaphosphates alcalins passent en partie dans le torrent circulatoire et sont éliminés en partie par les urines à l'état de phosphates alcalins ; le surplus est expulsé avec les fèces après s'être transformé en phosphates.

Sous l'influence de l'ingestion des métaphosphates alcalins, l'acidité de l'urine s'accroît considérablement.

Les métaphosphates ne sont pas toxiques.

IV. — PYROPHOSPHATE DE CHAUX. — PYROPHOSPHATE DE SOUDE.

$P^2O^7Ca^2$. — $P^2O^7Na^4 + 10\,H^2O$.

L'introduction des pyrophosphates dans la thérapeutique est due à M. Persoz, pharmacien en chef de la Charité, qui prépara le premier, en 1848, le pyrophosphate de fer et de

soude. L'année suivante, en 1849, il publia un autre mode de préparation de ce produit.

En 1857, M. E. Robiquet proposa de remplacer le pyrophosphate de fer et de soude par le pyrophosphate de fer citro-ammoniacal, qui est plus stable et plus soluble.

Le Codex ne mentionne que trois composés pyrophosphoriques. Ce sont le pyrophosphate de fer citro-ammoniacal, le pyrophosphate de fer et de soude, et le pyrophosphate de soude.

Les pyrophosphates alcalins sont seuls solubles ; ils ont une réaction alcaline : les autres pyrophosphates sont insolubles ; toutefois certains pyrophosphates métalliques sont solubles dans un excès de pyrophosphates alcalins, par exemple le pyrophosphate de fer dans le pyrophosphate de soude, le pyrophosphate de manganèse dans les pyrophosphates de potasse et de soude.

Au point de vue chimique, l'étude la plus complète des pyrophosphates a été faite par M. Graham.

M. Rabuteau [1], après avoir longtemps supposé que les pyrophosphates étaient aussi inoffensifs que les phosphates, est revenu sur cette opinion et, à la suite de recherches faites avec le Dr Bordenave, affirme qu'ils sont dangereux.

M. Gamgée a formulé plus tard des conclusions identiques aux précédentes, et M. Schultz croit aussi à la toxicité des pyrophosphates.

En ce qui concerne leur élimination, M. Rabuteau dit que le pyrophosphate de soude, introduit dans l'organisme, s'élimine en nature.

MM. Paquelin et Jolly [2], dans leur étude sur les pyrophos-

[1] Rabuteau, Traité de thérapeutique pag. 87.

[2] Jolly ; les phosphates pag 522.

phates, disent que, chimiquement, ils diffèrent essentiellement des phosphates, qu'ils n'ont de commun avec ces derniers qu'une similitude de nom qui rappelle leur origine, que la dénomination de phosphates, sous laquelle on les désigne quelquefois, est, au point de vue physiologique, ou une erreur ou à la fois un mensonge et une duperie. Les conclusions de leur travail sont les suivantes :

1° Les pyrophosphates sont des corps parfaitement définis qui maintiennent avec énergie leur constitution ;

2° Les pyrophosphates ne sont pas assimilables : ce sont des corps étrangers à l'organisme ; ils le traversent sans subir aucune transformation, et ils sont rejetés en totalité. Ils produisent un effet diurétique ;

3° Les pyrophosphates ne sont pas des phosphates : leur acide phosphorique n'exerce aucune action sur l'organisme ;

4° Les pyrophosphates du commerce contiennent presque toujours des quantités variables de phosphates ordinaires.

Le procédé employé par MM. Paquelin et Jolly pour arriver à prouver que les pyrophosphates ne sont pas transformés dans l'économie, repose sur la donnée, inexacte d'après nos expériences, que le molybdate d'ammoniaque ne précipite pas à froid l'acide pyrophosphorique de ses solutions. Nous avons dit, à propos des métaphosphates, ce que nous pensons de ce procédé, que nous croyons défectueux.

Théoriquement, le pyrophosphate de soude contient 31.83 % de P^2O^5 ; celui dont nous nous sommes servi pour nos expériences en renferme 31.08. En opérant exactement comme l'indique M. Jolly, c'est-à-dire après un séjour de 24 heures à l'étuve à 37° d'une solution de pyrophosphate de soude préalablement additionnée de réactit azotomolybdique, nous avons obtenu la précipitation de 31 % de P^2O^5, c'est-à-dire

la précipitation complète de l'acide pyrophosphorique. Nous avons traité de même une solution de pyrophosphate de soude, mais en opérant à une température plus basse, à +15°; dans ces conditions nous avons obtenu la précipitation de 15 °/₀ de P^2O^5, c'est-à-dire de la moitié de l'acide pyrophosphorique.

La solution d'urane ajoutée à chaud à une solution de pyrophosphate de soude nous a accusé 24 °/₀ d'anhydride phosphorique, au lieu de 31 °/₀.

D'autre part, nous avons trouvé dans le réactif lutéo-cobaltique de Braun[1] le moyen facile de reconnaître la présence de pyrophosphates dans l'urine. Ce réactif, formé principalement de chlorure lutéo-cobaltique $Co^2Cl^6(AzH^3)^{12}$, produit, surtout à chaud, dans les solutions de pyrophosphates, un précipité de paillettes nacrées, jaune rougeâtre pâle. Au microscope, ces paillettes apparaissent sous forme de lames hexagonales irrégulières, très facilement caractérisables. Non seulement nous avons essayé ce réactif sur les solutions de divers pyrophosphates, mais aussi sur les solutions de ces composés dans l'urine. L'ammoniaque, qu'il y a en excès dans le réactif, masquant la réaction, lorsqu'on l'applique à l'urine, à cause de la précipitation des phosphates terreux, nous avons d'abord précipité ceux-ci par un excès d'ammoniaque, et ce n'est qu'après filtration que nous avons fait agir le réactif sur elle, sans aucun succès d'ailleurs, comme nous l'indiquerons plus loin.

[1] A du chlorure de cobalt, en solution à 10 °/₀, on ajoute les 2/3 de son poids de chlorure d'ammonium et un volume d'ammoniaque égal à celui de la liqueur primitive. On agite à l'air : le mélange brunit. On ajoute un excès de peroxyde de plomb et on porte à l'ébullition au réfrigérant à reflux pendant demi-heure. On filtre chaud. (Denigès, Chimie analytique, pag. 66.)

Observation VIII. (30 octobre au 6 novembre 1900). — Expériences faites sur un chien. Les 1, 2 et 3 novembre, nous lui avons fait absorber 15 grammes de pyrophosphate de chaux, soit 5 grammes par jour.

Moyennes des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	AzU / AzT	Ac U / U	P^2O^5 / U
	cc	cc										
Avant...	1510	18.80	0.332	14.76	12.52	26.84	1.61	2.62	0.69	84.5	1.22	6.00
Après...	1420	13.61	0.306	14.47	11.94	24.98	1.58	2.98	0.51	82	1.22	6.32

Analyse des urines pendant le traitement.

	cc	cc										
1er nov..	1480	20.72	0.289	13.49	11.32	24.22	2.28	3.97	0.68	83	1.15	9.82
2 » ..	1480	22.20	0.274	12.18	9.78	20.95	2.25	3.97	0.68	82	1.30	10.74
3 » ..	1600	27.20	0.292	14.82	12.48	26.68	2.62	4.80	0.51	84	1.05	9.44
Totaux.	4560	70.12	0.855	40.49	33.58	71.85	7.15	12.74	1.87	249	3.50	30.00
Moyennes	1520	23.37	0.285	13.49	11.19	23.95	2.38	4.24	0.62	83	1.16	10.00

Pendant les trois jours de l'expérimentation, le chien n'a pas paru incommodé le moins du monde, et rien n'a pu nous faire croire qu'une modification quelconque s'était produite dans sa manière d'être habituelle.

Le réactif lutéo-cobaltique, avec lequel nous avons traité toutes les urines, n'a jamais donné naissance au précipité caractéristique.

Nous avons dosé l'anhydride phosphorique : 1° directement, après avoir précipité l'urine par la mixture magnésienne et avoir dosé le phosphate ammoniaco-magnésien formé, par la méthode uranique ; 2° dans l'urine, après l'avoir traitée par le procédé de Kjeldahl. Les résultats ont toujours été identiques. Donc l'anhydride phosphorique se trouve bien dans l'urine à l'état de phosphate et non de pyrophosphate.

L'ingestion de pyrophosphate de chaux n'a pas augmenté le volume d'émission des urines ; elle a produit une légère diminution de l'acide urique ainsi que de l'azote total et de l'urée. Le degré d'acidité s'est élevé, ce qui n'aurait pas eu lieu si le pyrophosphate se trouvait dans les urines à l'état de pyrophosphate à réaction alcaline. La quantité d'anhydride phosphorique éliminée a été de $2^{gr},65$ pour les trois jours de traitement, et le rapport $\frac{P^2O^5}{U}$ s'est élevé de 6 à 10. La proportion de sels terreux est restée la même. Donc le pyrophosphate de chaux n'est passé dans les urines à l'état de phosphate qu'après avoir été transformé en phosphate alcalin. Dans les fèces, nous trouvons une augmentation proportionnelle d'anhydride phosphorique, à l'état de phosphate et non de pyrophosphate et de chaux.

Observation IX (du 15 au 22 décembre 1900). — Expériences sur un chien à l'aide de pyrophosphate de soude.

Les 18, 19 et 20 décembre, nous avons fait absorber au chien 15 grammes de pyrophosphate de soude, soit 5 grammes par jour.

Moyenne des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	AzU / AzT	AcU / U	P^2O^5 / U
	cc	cc										
Avant....	1455	15.95	0.296	14.56	11.94	25.70	1.39	2.28	0.59	82	1.15	5.36
Après....	1430	17.16	0.300	14.76	12.11	25.91	1.55	2.54	0.56	82	1.11	6.05

Analyse des urines pendant le traitement.

	cc	cc										
18 déc....	1500	20.40	0.252	14.25	11.47	24.55	2.43	4.32	0.61	80	1.02	9.89
19 » ...	1600	24.00	0.268	15.06	12.24	26.19	2.85	5.12	0.66	81	1.02	10.88
20 » ...	1570	21.98	0.263	14 32	12.01	25 70	2.82	5.02	0.71	83	1.02	10.96
Totaux...	4670	66.38	0.783	43.63	35.72	76.44	8.10	14.46	1.98	244	3.06	31.73
Moyennes	1555	22.12	0 261	14.54	11.90	25.48	2.70	4.82	0.66	81	1.02	10.57

Cette observation confirme de tout point la précédente. La quantité de pyrophosphate passée dans les urines à l'état de phosphate est représentée par une augmentation de $3^{gr},60$ dans l'élimination de l'anhydride phosphorique. Acidité augmentée : acide urique, légèrement diminué : le volume s'est accru de 100 centim. cubes. Ni le double dosage de l'acide phosphorique, ni le réactif lutéocobaltique n'ont décelé la présence de pyrophosphates dans les urines.

Les pyrophosphates ingérés dans l'économie sont éliminés

en partie par les urines, non en nature, mais bien à l'état de phosphates alcalins; ils ne peuvent donc se comporter que comme des phosphates ordinaires, et c'est comme tels qu'ils doivent agir sur l'organisme. La partie des pyrophosphates ingérés, non éliminés par les urines, est rejetée par les fèces à l'état de phosphates.

L'ingestion des pyrophosphates a pour effet d'augmenter l'acidité des urines et de diminuer un peu l'élimination de l'acide urique.

Ils ne sont pas toxiques, contrairement à l'opinion de MM. Rabuteau, Bordenave, Gamgée et Schultz.

V. — ACIDE PHOSPHORIQUE.

PO^4H^3

Le rôle biologique que joue l'acide phosphorique ne peut être contesté, car il fait partie intégrante de nos tissus; s'il y existe sous forme de sels, on le retrouve aussi, en certaine quantité, à l'état libre dans le système nerveux. Nous n'avons pas ici à nous occuper des modifications que son absorption par l'économie peut produire sur la substance nerveuse, ni de la part qu'il prend à la nutrition et au fonctionnement des tissus : l'étude de ces différents phénomènes a fait l'objet de nombreuses expériences et le sujet de nombreux travaux; mais nous n'avons à considérer l'acide phosphorique que comme médicament, qu'à rechercher les transformations qu'il peut subir dans l'organisme, les variations qu'il peut opérer dans les échanges nutritifs et, par suite, dans les rapports des éléments constituants de l'urine, à savoir enfin sous quelle forme il s'élimine.

L'emploi en thérapeutique de l'acide phosphorique, quoique déjà ancien, est néanmoins des plus restreints. On l'a utilisé dans le pansement de certaines plaies, mais c'est surtout à l'état de soluté étendu qu'on l'administre parfois en nature. La seule préparation inscrite au Codex est la limonade phosphorique.

L'acide phosphorique concentré est caustique, mais, étendu d'eau, il passe pour être bien moins irritant que les autres acides minéraux.

L'acide phosphorique officinal du Codex a une densité de 1,35; il contient 50 °/₀ d'acide orthophosphorique PO^4H^3, correspondant à 36,4 °/₀ d'anhydride phosphorique P^2O^5.

M. Gamgée, dans les conclusions qu'il a présentées en 1876 au Congrès de Glasgow, dit que l'acide phosphorique est inoffensif.

M. Bolrik[1] dit que 5 gram. d'acide phosphorique administrés à l'intérieur donnent lieu à un frisson suivi de chaleur.

D'après M. Rabuteau[2], l'acide phosphorique introduit dans l'estomac est absorbé, puis il se transforme en phosphate de soude : il semble modérer la circulation et la chaleur animale.

On croit généralement que les acides minéraux, introduits dans l'organisme, s'y substituent aux acides faibles, comme l'acide carbonique, en les chassant de leurs combinaisons avec les alcalins, et que, par suite, ils éliminent les alcalis et les sels du sang et des tissus.

Les expériences de MM. Buchheim, Gathgens et Hoffmann[3],

[1] Dujardin-Beaumetz. *Dictionnaire de thérapeutique*, IV, p. 229.

[2] Rabuteau. *Traité de thérapeutique*, p. 323.

[3] Dujardin-Beaumetz. *Loc. cit.*, pag. 230.

faites sur l'homme et le chien, tendent à établir que l'ingestion d'une plus grande quantité d'acide ne donne pas lieu à l'élimination, par les urines, d'une plus grande quantité d'alcalins. L'acide traverserait le sang sans s'y arrêter, ou bien, arrivant dans les reins à l'état de sel, il se dédoublerait, et, devenu libre, il passerait dans les urines, alors que les bases devenues également libres resteraient dans le sang, et ce n'est qu'une fois dans les urines que l'acide se combinerait à nouveau avec les bases.

Observation X (du 17 au 26 octobre 1900). — Expériences faites sur un chien. Pendant trois jours, nous avons fait absorber à l'animal cent gouttes d'acide phosphorique sirupeux à 45° Baumé ; ces cent gouttes correspondaient à $2^{gr},34$ d'anhydride phosphorique. L'animal a donc pris $7^{gr},02$ d'anhydride phosphorique.

Moyenne des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Phosph. Alcal.	Phosph. Terreux	$\frac{Az\,U}{Az\,T}$	$\frac{Ac\,U}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc										
Avant...	1350	18.91	0.339	13.03	10.03	22.26	1.50	2.51	0.62	78	1.52	6.73
Après...	1420	20.76	0.339	14.97	12.10	26.36	1.67	2.78	0.65	77	1.28	6.48

Analyse des urines pendant le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Phosph. Alcal.	Phosph. Terreux	$\frac{AzU}{AzT}$	$\frac{AcU}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc										
21 Oct..	1460	36.50	0.306	14.82	12.01	26.56	3.39	6.07	0.66	81	1.15	12.76
22 »...	1440	54.72	0.272	15.88	12.70	29.05	4.26	7.98	0.66	80	0.93	14.66
23 »...	1350	44.55	0.311	17 47	13.30	30.59	3.66	6.80	0.62	81	1.01	11.96
Totaux..	4250	135.77	0.889	48.17	38.01	86.20	11.31	20.85	1.94	242	3.09	39.38
Moyennes	1415	45.25	0.296	16.06	12.67	28.73	3.77	6.95	0.64	80	1.03	13.12

De l'inspection du tableau ci-dessus il ressort que, sous l'influence de l'ingestion de l'acide phosphorique, le volume des urines n'a pas été sensiblement modifié ; l'acidité s'est accrue considérablement : de 18^{cc}91, elle s'est élevée à 45^{cc}25; l'acide urique a diminué ; l'azote et l'urée ont augmenté ; l'élimination de l'anhydride phosphorique, qui, normalement, aurait dû être de 4^{gr},50 en trois jours, a atteint 11^{gr},31, soit une augmentation de 6^{gr},81 ; la quantité ingérée ayant été de 7^{gr},02, nous pouvons conclure que la totalité d'acide phosphorique ingéré a été éliminée par les urines.

Nous avons dosé l'acide phosphorique des fèces ; pendant six jours, y compris ceux du traitement, la quantité d'anhydride phosphorique rejeté avec les excréments a été de 3^{gr},024 ; or, la moyenne d'anhydride phosphorique éliminée, par voie rectale, par le chien soumis à son régime

habituel est de 0,50 à 0,51 par jour, soit $0,51 \times 6 = 3,06$ en six jours. Il n'y a donc pas eu augmentation d'élimination d'acide phosphorique dans les fèces.

L'acide phosphorique, malgré l'élévation de l'acidité, n'est pas passé en nature dans les urines; il s'y trouve en combinaison avec des alcalins, probablement la soude, car la coloration jaune que prend l'hélianthine ajoutée à l'urine nous prouve suffisamment que, comme toujours, les phosphates qu'elle contient y sont à un état intermédiaire entre la première et la deuxième basicité.

En résumé, l'élimination de l'acide phosphorique pris en nature et ingéré par voie stomacale se fait entièrement et rapidement par les urines.

L'acide phosphorique est éliminé sous forme de phosphate alcalin.

Sous son influence, l'élimination de l'acide urique diminue, celle de l'azote total et de l'urée augmente ; l'acidité s'élève considérablement.

VI. — PHOSPHATE MONOCALCIQUE

$(PO^4)^2\ CaH^4,2H^2O$

La faveur dont jouissent depuis plusieurs années les solutions acides de phosphate de chaux repose sur l'idée que le phosphate de chaux, dont on a toujours exalté les propriétés reconstituantes, s'y trouve à un état parfait d'assimilation, par suite de son entière solubilité.

Ce qui peut faire croire que le phosphate monocalcique joue un rôle important dans l'économie, c'est qu'on l'y rencontre, principalement dans le système nerveux, et qu'on suppose qu'il entretient dans la cellule vivante une excitation

indispensable et qu'il contribue pour une grande part à la nutrition générale.

Son emploi paraît donc des plus rationnels; aussi les formulaires nous le présentent-ils comme la forme la plus assimilable du phosphate de chaux qui tend de plus en plus à se substituer aux deux autres phosphates calciques.

On admet généralement que le phosphate tribasique ne devient soluble dans l'estomac que grâce aux acides du suc gastrique, (acide chlorhydrique et acide lactique); qu'il se transforme alors en phosphate acide soluble en cédant une partie de sa base aux acides avec lesquels il est en contact. C'est pourquoi on préconise l'emploi des solutions de phosphate de chaux rendu soluble par un excès d'acide phosphorique, d'acide chlorhydrique ou d'acide lactique. Cette solubilité n'est pourtant qu'apparente, comme nous le verrons plus loin. Remarquons toutefois que le phosphate monocalcique cristallisé chimiquement pur, tel, en un mot, qu'il devrait être, est insoluble dans l'eau [1] et qu'il ne devient soluble qu'en présence d'acide phosphorique libre.

Nous croyons bien que le phosphate de chaux a pu se dédoubler dans l'estomac en phosphate acide et en chlorure de calcium, mais nous savons aussi, par l'analyse du sang, à la suite des expériences physiologiques qui ont été faites, que le phosphate de chaux n'est pas absorbable, ou mieux qu'il n'est absorbé qu'en très petite quantité et qu'il passe dans l'économie à l'état de phosphate alcalin. C'est pourquoi nous croyons qu'après avoir subi l'influence du suc gastrique, le phosphate de chaux devenu acide se trouve en présence des sucs alcalins de l'intestin qui lui font subir une

[1] Crolas et Moreau. *Précis de Pharmacie chimique*, 1898, pag. 246.

nouvelle transformation. Les sucs entérique et pancréatique, par suite de leur alcalinité, neutralisent le phosphate acide de chaux et le dédoublent à nouveau en phosphate alcalin soluble et assimilable, et en phosphate bi ou tribasique de chaux insoluble, qui est rejeté avec les fèces. Telle est, du reste, l'opinion de M. Caulet[1], qui dit que le biphosphate de chaux n'est pas absorbé et que ce sel acide se transforme dans le milieu intestinal alcalin en phosphate alcalin soluble et en phosphate tricalcique qui se précipite.

Le phosphate monocalcique se présente sous forme de lames nacrées, déliquescentes. Comme nous l'avons déjà dit, il est insoluble dans l'eau lorsqu'il est pur, et il n'est rendu soluble que par la présence d'acide phosphorique libre. Neutralisé par un alcali ou un carbonate alcalin, le phosphate monocalcique donne du phosphate alcalin et du phosphate tricalcique ; si la neutralisation est obtenue avec un carbonate, il y a dégagement d'acide carbonique, mais il n'y a pas formation de carbonate de chaux.

Préparé d'après le procédé du Codex, le phosphate monocalcique n'est jamais constant dans sa composition. Ce n'est qu'un mélange de phosphate monocalcique, d'acide phosphorique et d'eau, contenant souvent du chlorure et du sulfate de calcium. C'est une préparation défectueuse que la chaleur et l'air altèrent rapidement. D'après M. le professeur Prunier[2], certains auteurs mettent en doute l'existence du phosphate monocalcique et n'admettent que celle des phosphates acides, comme le sesquiphosphate.

Le commerce nous présente le phosphate calcique sous plusieurs formes : à l'état mielleux, en paillettes et en cris-

[1] Caulet ; *Bulletin de Thérapeutique*, 1874, tom. LXXXVII, pag. 326.

[2] Prunier ; *Médicaments chimiques*, 1896, tom. I, pag. 519.

taux. La composition théorique du phosphate monocalcique est la suivante :

P^2O^5	60.70
CaO	23.92
H^2O	15.38
	100.00

Pour nous rendre compte de la valeur des phosphates monocalciques, ou présentés comme tels, qu'on emploie en pharmacie, nous avons analysé trois échantillons provenant des meilleures maisons. Les résultats obtenus sont les suivants:

	Phosphate mielle ix	Phosphate en paillettes	Phosphate cristallisé
Phosphate monocalcique..	20.90	59.77	55.14
Anhydride phosphorique..	28.81	14.92	15.59
Eau	50.29	25.31	29.27
	100.00	100.00	100 00

Ces résultats nous dispensent de tout commentaire.

Observation XI.— (6 au 19 mars 1900). Expériences faites sur un chien. Les 12, 13, 14 et 15 mars, nous avons fait absorber à l'animal 5 grammes de phosphate monocalcique en paillettes, soit 20 grammes en quatre jours.

1 gramme de ce phosphate monocalcique correspond à $0^{gr},51$ de P^2O^5: 20 grammes $= 10^{gr},20$ P^2O^5.

Moyenne des analyses des urines avant et après le traitement

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	$\frac{AzU}{AzT}$	$\frac{AcU}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc										
Avant...	1475	23.05	0.284	13.04	10.56	22.59	1.94	3 32	0.69	82	1.26	8.31
Après...	1550	18.07	0.309	12 57	10.34	22.03	1.95	3.33	0.65	84	1.40	8.85

Analyse des urines pendant le traitement

	cc	cc										
12 mars.	1560	49.92	0.229	12.17	10.09	21.60	3.31	5.99	0.72	83	1.06	15.3
13 » .	1600	48.00	0.235	12.48	10.35	22.16	3.65	6.65	0.80	83	1.06	16 5
14 » .	1650	49.50	0.173	12.62	10.67	22.86	3.89	7.13	0.76	84	0.76	17.0
15 » .	1550	48.82	0.195	12.31	10.03	21.47	3.60	6.57	0.71	81	0.90	16.8
Totaux..	6360	196.24	0.832	49.58	41.14	88.09	14.45	26.34	2.99	331	3.78	65.6
Moyennes	1590	49.06	0.208	12.39	10.28	22.02	3.61	6.58	0.74	83	0.94	16.65

L'examen des analyses du tableau ci-dessus nous montre que, sous l'influence de l'absorption de phosphate monocalcique :

Le volume de l'émission a augmenté ;

L'acidité s'est fortement élevée ;

L'acide urique a diminué d'un tiers ;

L'azote total et l'urée sont restés stationnaires ;

Le rapport azoturique n'a pas été modifié ;

Le rapport de l'acide urique à l'urée a diminué d'un quart ;

Le rapport de l'anhydride phosphorique à l'urée est monté de 8,31 à 16,65.

L'élimination de l'anhydride phosphorique a été de $14^{gr},45$; en dehors de tout traitement, en nous en rapportant aux analyses faites avant et après, cette quantité aurait dû être de $1,95 \times 4 = 7^{gr},80$. L'augmentation de P^2O^5 dans les urines a été de $14^{gr},45 - 7,80 = 6^{gr},65$.

L'analyse des fèces qui, en temps normal, aurait dû nous donner en six jours $3^{gr},060$ de P^2O^5, nous en a donné $6^{gr},48$.

$6^{gr}48, - 3,06 = 3,42$.

Nous retrouvons sensiblement la totalité de P^2O^5 ingéré : $6^{gr},65 + 3^{gr}42, = 10,07$ au lieu de $10^{gr}20$, que nous aurions dû théoriquement trouver.

Observation XII (du 25 mars au 2 avril 1900). — Expérience faite sur nous-même. Après avoir suivi pendant quatre jours un régime alimentaire aussi identique que possible, afin d'établir une fixité relative dans les éléments constituants de l'urine, nous avons absorbé, les 29 et 30 mars, 5 grammes de phosphate monocalcique en paillettes, soit 10 grammes en deux jours.

Moyennes des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	$\frac{AzU}{AzT}$	$\frac{AcU}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc										
Avant...	1530	67.33	0.97	20.14	16 01	34.38	3.40	4.98	2.06	79	2.8	9.8
Après...	1310	61.91	0.88	17.36	13.36	28 61	2.99	4 47	1.70	77	3.1	10.1

Analyse des urines pendant le traitement.

	cc	cc										
29 mars .	1570	83.21	0.89	19.39	15.70	33.60	4.08	6.22	2.24	81	2.7	12.14
30 » .	2050	92.25	0.94	19.88	16.87	36.14	4.84	7.54	2.46	84	2.7	13.38
Totaux .	3620	175.46	1.83	39.27	32 57	69.74	8.92	13.76	4.70	165	5.4	25.52
Moyennes	1810	87.78	0.91	19.63	16.28	34.87	4.46	6.78	2.35	82	2.7	12.76

Les résultats de cette observation sont bien comparables à ceux de l'observation XI.

Le volume a augmenté. L'acidité s'est élevée de 67cc à 87 ; acide urique, légère diminution ; azote total et urée, stationnaires ; l'anhydride phosphorique s'est élevé de $3^{gr},40$ à 4,46 ; rapport azoturique, légère élévation ; rapport de l'acide urique à l'urée, sans changement ; le rapport de l'acide phosphorique à l'urée s'est élevé de 9,8 à 12,76.

Nous devons faire observer que, le deuxième jour du traitement, nous avons été pris de vomissements si violents que nous avons dû abandonner l'expérience, que nous aurions

voulu prolonger. Nous pensons que ces vomissements n'ont d'autre cause que l'acidité excessive du produit que nous avons voulu expérimenter et qui doit forcément le rendre peu supportable aux estomacs des personnes délicates et surtout des enfants, auxquels on prodigue peut-être trop ce médicament.

Nous concluons donc que les préparations à base de phosphate monocalcique sont défectueuses.

La plupart des produits livrés par le commerce sous les noms de biphosphate de chaux et autres ne sont que des mélanges de phosphate monocalcique, d'acide phosphorique libre et d'eau. Ces produits contiennent une quantité exagérée d'acide libre, nécessaire pour les rendre solubles et assurer leur conservation, mais nuisible à la santé ; *on devrait en interdire l'emploi.*

Le phosphate monocalcique agit donc surtout par l'acide libre qu'il contient. Sous l'influence de son ingestion, le volume de l'urine est augmenté, l'acidité s'accroît d'une façon excessive ; l'acide urique diminue. L'azote total et l'urée demeurent stationnaires. L'acide phosphorique de ce composé est éliminé en majeure partie (2/3) par les urines à l'état de phosphate alcalin ; le troisième tiers est rejeté par les excréments à l'état de phosphate tricalcique.

VII. — PHOSPHATE BICALCIQUE.

$(PO^4)^2\ Ca^2H^2 + 4H^2O$

L'usage de ce sel, qui était peu répandu il y a quelques années encore, s'est bien développé depuis qu'on l'emploie pour certaines préparations officinales, telles que les sirops

et solutions de chlorhydrophosphate et de lactophosphate de chaux.

Les avantages qu'il présente sur les autres phosphates calciques devraient le faire préférer, par les médecins, au phosphate tricalcique précipité ; il a les mêmes indications thérapeutiques que ce dernier, mais il a sur lui une grande supériorité, celle d'être plus soluble dans les acides faibles.

Le phosphate bicalcique se présente sous forme d'une poudre blanche, cristalline, insipide, insoluble dans l'eau et l'alcool, soluble dans les acides les plus faibles.

Sa préparation, qui a été l'objet de nombreux travaux, peut se faire d'après les procédés du Codex, de M. Falières, de M. Portes et enfin par le procédé le plus récent, celui de notre confrère M. Barillé, pharmacien principal de l'armée [1], avec lequel on obtient un produit absolument pur. Ce procédé consiste à traiter la poudre d'os par de l'acide chlorhydrique ; on obtient ainsi une combinaison de phosphate monocalcique et de chlorure de calcium ; on ajoute alors de l'ammoniaque en quantité déterminée, et il se forme du phosphate d'ammoniaque, qui, à son tour, produit par double décomposition du phosphate bicalcique, qui se précipite, et du chlorure d'ammonium, qui reste en dissolution.

Nous aurions pu négliger de nous occuper spécialement de ce sel, et joindre son étude à celle du phosphate tricalcique, car ce que nous dirons à propos de ce dernier pourrait, en grande partie, s'appliquer à lui.

Une erreur que nous nous permettrons de relever est celle que l'on retrouve souvent et qui consiste à dire que le phosphate bicalcique est plus riche en acide phosphorique que le phosphate tricalcique.

[1] Barillé. Phosphate bicalcique. Nouveau mode de préparation 1898.

En parlant ainsi, on semble oublier que le phosphate bicalcique contient 4 molécules d'eau de cristallisation que le phosphate tricalcique ne contient pas ; du reste :

Le phosphate bicalcique contient 41,28 °/₀ de P^2O^5 ;

Le phosphate tricalcique en contient 45,80 °/₀.

L'assimilation du phosphate bicalcique, pris en nature, est subordonnée à l'acidité du suc gastrique, qui ne peut en transformer qu'une partie en phosphate soluble.

Observation XIII. (26 février au 12 mars 1900). — Expériences faites sur un chien. Les 2, 3, 4 et 5 mars, nous lui avons fait absorber 5 gram. par jour de phosphate bibasique de chaux, soit 20 grammes pendant les quatre jours de traitement.

1 gram. de phosphate bicalcique = 0 412 de P^2O^5. 20 gr. = $8^{gr},24$

Moyenne des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	A. Ur.que	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Phosph. Alcalins	Phosph. Terreux	$\frac{Az\,U}{Az\,T}$	$\frac{Ac\,U}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc										
Avant...	1652	23.79	0.308	12.81	10.77	23.07	2.00	3 49	0.64	82	1.33	8.70
Après...	1470	23.05	0.284	13.04	10.56	22.59	1.94	3.32	0.69	82	1.26	8.31

Analyse des urines pendant le traitement.

	Volume	Acidité	A. Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Phosph. Alcalins	Phosph. Terreux	$\frac{AzU}{AzT}$	$\frac{AcU}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc										
2 Mars.	1560	26.52	0.262	11.68	10.19	21.61	2.30	3.99	0.72	86	1.21	10.6
3 »...	1700	34.00	0.239	14.50	11.49	24.62	2.65	4.62	0.78	79	0.97	10.7
4 »...	1500	30.00	0.236	14.11	11.47	24.55	2.13	4.26	0.73	81	0.96	9.8
5 »...	1440	27.36	0.211	11.43	9.32	19.94	2.24	3.92	0.66	81	1.05	11.2
Totaux..	6200	117.88	0.948	51.72	42.47	90.72	9.62	16.79	2.89	327	4.19	42.3
Moyennes	1550	29.49	0.237	12.93	10.61	22.68	2.40	4.19	0.72	81	1.04	10.6

Pendant les quatre jours de traitement, l'augmentation de l'anhydride phosphorique passé dans les urines n'est que de 1gr,62 ; le rapport de l'acide phosphorique à l'urée s'est élevé de 8,70 à 10,6 ; l'urée et l'azote total n'ont pas été modifiés ; nous voyons une diminution dans l'acide urique et une légère élévation de l'acidité.

Nous ne pouvons ici que constater ces divers changements apportés à la composition de l'urine par l'ingestion de phosphate bicalcique, nous réservant de les comparer à ceux obtenus sous l'influence des autres phosphates calciques.

Observation XIV (18 au 28 mars 1900). — Expériences faites sur nous-même. Les 21, 22, 23 et 24 mars, nous avons absorbé par jour 5 gram. de phosphate bicalcique, soit 20 gram. en quatre jours.

Moyenne des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Acide Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Phosph. Alcalins	Phosph. Terreux	AzU / AzT	AcU / U	P^2O^5 / U
	cc	cc										
Avant...	1825	77.66	0.99	19.81	16.13	33.98	3.63	5.24	2.15	79	2.8	10.6
Après...	1530	67.33	0.97	20.14	16.01	34.38	3.40	4.98	2.06	79	2.8	9.8

Analyse des urines pendant le traitement.

	cc	cc										
21 Mars.	1420	92.30	1.02	21.71	17.53	37.54	4.49	6.17	1.96	81	2.7	11.9
22 ».:.	1360	96.20	0.97	24.00	19.20	41.10	5.11	7.40	3.32	80	2.4	12.4
23 »...	1280	99.84	0.90	25.23	19.57	41.79	5.38	8.39	2.95	80	2.1	12.8
24 »...	1350	86.25	0.85	24.26	18.94	40.51	4.45	7.00	2.19	78	2.0	10.9
Totaux..	5410	374.59	3.74	95.20	75.24	160.94	19.43	28.96	10.42	319	9.2	48.0
Moyennes	1352	93.64	0.93	23.80	18.81	40.23	4.85	7.24	2.60	80	2.3	12.0

L'ingestion de phosphate bicalcique a modifié la composition de nos urines. Le volume d'émission s'est abaissé ; l'acidité s'est élevée de 77 à 93. Acide urique, diminution peu sensible : azote total et urée, augmentation importante (6 gram. d'urée par jour) : l'élimination de l'anhydride phosphorique s'est accrue de $5^{gr},91$ en quatre jours : légère diminution du rapport de l'acide urique à l'urée : le rapport de l'acide phosphorique est passé de 10,6 à 12.

L'élimination de l'acide phosphorique a été proportionnellement plus importante que celle constatée dans l'Observation XIII : sur $8^{gr},24$ de P^2O^5 ingéré, il en est passé $5^{gr},91$ dans les urines ; par suite, l'acidité s'est élevée de 37 °/₀.

Nous remarquerons qu'il y a augmentation des phosphates terreux.

VIII. — PHOSPHATE TRICALCIQUE

$(PO^4)^2\ Ca^3$

Le phosphate de chaux tribasique, communément appelé phosphate des os, a été pendant très longtemps le seul phosphate calcique employé en thérapeutique. Dans les êtres vivants on le trouve partout ; non seulement il est la partie constituante du squelette, mais encore on le rencontre aussi dans tous les tissus, dans toutes les sécrétions de l'organisme ; son rôle physiologique est donc très important.

Les diverses opinions émises, jusqu'à ce jour, au sujet de l'absorption du phosphate tricalcique par l'économie, sont loin d'être identiques : elles sont, au contraire, absolument contradictoires. Au milieu de cet enchevêtrement de conclusions si diverses, au sujet d'une question qui paraît simple de prime abord, on se trouve fort embarrassé pour savoir de quel côté se trouve la vérité. Néanmoins, avant de donner les résultats de nos expériences, nous croyons devoir résumer les travaux qui ont précédé celui-ci.

MM. Mouriès, Rabuteau, Dusart et bien d'autres affirment que le phosphate tricalcique est un stimulant de la nutrition et qu'il en favorise le processus intime.

MM. W. Edwards, Weiske et Wildt, Paquelin et Jolly,

Chery-Lestage, ne lui reconnaissent aucune action sur la nutrition et vont même jusqu'à dire qu'il peut l'entraver.

M. André Sanson[1] admet que le phosphate de chaux, qu'il soit mono, bi ou tribasique, c'est-à-dire qu'il soit soluble ou non, que l'on donne aux animaux pour les nourrir, passe tout entier dans les déjections.

M. Chery-Lestage[2] va plus loin en affirmant que les animaux auxquels l'on donne du phosphate tricalcique perdent de leur poids. MM. Lehman, Gohren et Heiden (*Gaz heb.*, 1874) soutiennent aussi que le phosphate de chaux n'est pas absorbé.

Suivant MM. Buchheim et Kôrber[3], la plus grande partie des phosphates terreux ingérés reste intacte ou se transforme en carbonate, puis s'élimine par les selles sans être absorbé.

Pour MM. Paquelin et Jolly, le phosphate de chaux que l'on retrouve dans l'urine est en majeure partie un produit de formation intravésicale.

MM. Chossat et Boussingault prétendent que l'économie trouve dans les aliments et les boissons toute la chaux dont elle a besoin, car, s'ils ne contiennent pas de phosphate de chaux, ils renferment beaucoup de carbonate calcaire; d'après eux, le phosphate de chaux se formerait dans l'organisme par voie de double échange.

De ce qui précède il semble résulter que le phosphate de chaux tribasique ingéré ne jouerait qu'un rôle bien restreint dans les phénomènes de l'assimilation, et que, comme concluent MM. Paquelin et Jolly[4], il serait rejeté par les voies

[1] A. Sanson. *Bulletin de thérapeutique*, tom. LXXXVIII.

[2] Chery Lestage. Le phosphate de chaux. Thèse 1874.

[3] Dujardin Beaumetz. *Dictionnaire de thérapeutique*. IV, pag. 233.

[4] Jolly, *loc. cit.*

excrémentitielles sans être utilisé; l'addition de phosphate de chaux au régime alimentaire serait, d'après eux, un obstacle à la nutrition. Le phosphate de chaux non seulement ne serait plus utile, mais même il serait nuisible.

M. Riesell reconnaît que, par suite du peu de solubilité du phosphate de chaux, son absorption par l'organisme se fait difficilement; mais il admet qu'en employant des doses élevées on finit par vaincre cette résistance qui s'oppose à l'absorption, et qu'alors le phosphate de chaux passe, en plus ou moins grande quantité, dans les urines.

M. Saborow arrive à des conclusions semblables.

Certains admettent que le défaut de phosphate de chaux peut amener des troubles dans la nutrition, mais non des altérations du système nerveux.

M. le professeur Mairet[1], de l'Université de Montpellier, dans ses recherches sur l'élimination de l'acide phosphorique, conclut que l'élimination des phosphates terreux est en rapport direct avec l'activité des échanges nutritifs du système nerveux, alors que l'élimination des phosphates alcalins est liée à l'activité du système musculaire.

M. Neubauer, après avoir dosé la teneur en chaux des urines de quatre sujets, leur fit absorber le soir, en se couchant, 1 gramme de divers sels de chaux. Les augmentations dans l'élimination de la chaux par les urines furent les suivantes :

0.303 à 0.397
0.267 à 0.310
0.282 à 0.324
0.387 à 0.489

Le maximum de 0,387 à 0.489 a été obtenu par l'usage

[1] Mairet, *Soc. de Biologie*, 11 août 1884.

du phosphate de chaux. M. Neubauer conclut donc que les sels de chaux sont absorbés.

M. Caulet[1] dit que le phosphate de chaux ordinaire se dédouble, en présence du suc gastrique, en chlorure de calcium, qui pénètre dans l'organisme parce qu'il est soluble et assimilable, et en biphosphate de chaux qui, s'il ne donne pas de chaux à l'économie, lui fournit au moins de l'acide phosphorique.

Rabuteau[2] pense que le phosphate tribasique de chaux, ingéré à petite dose (0^{gr},50 au plus) et dans une faible quantité de véhicule, est absorbé en totalité ou presqu'en totalité, parce que l'acide chlorhydrique du suc gastrique est suffisant pour le dissoudre. Pris à faible dose, mais dans un grand volume d'eau, comme dans la décoction blanche de Sydenham, il ne peut se dissoudre, l'acide étant trop dilué ; on le retrouve alors dans les fèces. Ingéré à haute dose, la majeure partie du phosphate traverse simplement le tube digestif et n'agit que comme substance absorbante. Le phosphate de chaux n'est donc absorbé, d'après cet auteur, qu'après avoir été dissous par l'acide chlorhydrique du suc gastrique, et ce n'est que la quantité dissoute qui est absorbée et éliminée ensuite, en majeure partie, par les urines.

M. Logeais croit que, quel que soit le degré de solubilité qu'acquiert le phosphate de chaux dans l'estomac, il se trouve en contact, dans le duodenum, avec la bile, qui est alcaline au moment de la digestion, comme l'a prouvé Claude Bernard, et qu'il se précipite alors à l'état de phosphate de chaux insoluble.

[1] Rabuteau. *Traité de thérapeutique*, pag. 401

[2] Caulet. *Progrès médical*, 1874.

Les idées généralement admises actuellement sont que le phosphate tricalcique subit une première décomposition dans l'estomac, qu'il s'y transforme en phosphate monobasique et en chlorure de calcium[1]. Les sucs alcalins de l'intestin dédoublent le phosphate monocalcique en phosphate de soude alcalin, soluble et absorbable, et en phosphate tricalcique insoluble, qui est rejeté par les fèces. La chaux serait donc fournie à l'économie par le chlorure de calcium, et l'acide phosphorique par le phosphate de soude.

Les réactions de ces dédoublements seraient les suivantes :

$$(PO^4)^2Ca^3+4HCl=(PO^4)^2CaH^4+2CaCl^2$$

$$3(PO^4)^2CaH^4+12NaOH=(PO^4)^2Ca^3+4PO^4Na^3+12H^2O$$

Observation XV (16 au 25 février 1900). — Expériences faites sur un chien. Les 22, 23, 24, 25 février, nous lui avons fait absorber 5 gram. par jour de phosphate tricalcique soit 20 gram. en 4 jours

$$1\text{ gram.}=0,458P^2O^5.\ 20\text{ gram.}=9^{gr}16P^2O^5$$

[1] Dujardin Beaumetz dit qu'il se forme en même temps de l'acide phosphorique libre, mais nous n'avons trouvé cette assertion nulle autre part que dans son Dictionnaire de thérapeutique. IV pag. 233.

Moyenne des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	$\frac{AzU}{AzT}$	$\frac{AcU}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc										
Avant...	1660	21 60	0.279	13.51	11.22	24.04	2.06	3.58	0 64	83	1.16	8.5
Après...	1652	23.79	0.308	12.81	10.77	23.07	2.00	3.49	0.64	82	1.33	8.7

Analyse des urines pendant le traitement.

	cc	cc										
22 février	1650	29.70	0.173	13.10	10.67	22.85	2.44	4.22	0.76	81	0.75	10.6
23 »	1620	29.16	0.170	13.09	10.71	22.94	2.40	4.15	0.74	82	0.74	10.4
24 »	1640	29.52	0.172	14.69	12.05	25.81	2.43	4.19	0 75	82	0.66	9.4
25 »	1630	29.34	0.171	13.90	11.67	24.63	2.35	4.04	0.75	82	0.69	9.5
Totaux..	6540	117.72	0.686	54.78	45.10	96.23	9.62	16.60	3.00	329	2.84	39.9
Moyennes	1635	29.43	0.171	13.69	11.27	24.06	2.40	4.15	0.75	82	0.71	10.0

Passant en revue les résultats obtenus, nous remarquons que :

Le volume reste stationnaire ;

L'acidité augmente de 21 cc. à 29 cc.

L'acide urique diminue de 0.279 à 0.171 ;

L'azote et l'urée n'ont pas été modifiés ;

L'anhydride phosphorique s'est élevé de 2 à 2 40 par jour ;

Le rapport de l'acide urique à l'urée est tombé de 1.16 à 0.70 ;

Le rapport de l'anhydride phosphorique à l'urée est monté de 8.7 à 10.

Observation XVI (5 au 20 mars 1900). — Expériences faites sur nous-même. Les 14, 15, 16 et 17 mars, nous avons absorbé par jour 5 gram. de phosphate tricalcique, soit 20 gram. en 4 jours.

Moyenne des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	A. Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	$\frac{AzU}{AzT}$	$\frac{CaU}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc										
Avant...	1495	76.44	0.88	19.91	15.52	33.33	3.28	4.58	2.31	78	2.5	9.8
Après...	1825	77.66	0.99	19.81	16.13	33.98	3.63	5.26	2.15	79	2 8	10.6

Analyse des urines pendant le traitement.

	Volume	Acidité	A. Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	$\frac{AzU}{AzT}$	$\frac{CaU}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc										
14 Mars.	1960	74.48	0.73	19.60	16.13	34.55	3.37	4.47	2.62	81	2.1	9.7
15 » ..	1720	87.72	0 92	18.21	14.67	31.39	4.26	6.37	3.16	80	2.9	13.5
16 »...	1360	86 26	0.84	16.40	13.21	28.24	4.27	5.98	2.96	80	2 9	15.0
17 »...	1330	86.45	0.87	17.21	13.30	28.46	4.57	6.60	3.20	77	3.0	14.9
Totaux.	6370	334.91	3.36	71.42	57.31	122.64	16.47	23.42	11.94	318	10.9	53.1
Moyennes	1592	83.73	0.84	17.85	14.32	30.66	4.12	5.85	2.98	80	2.7	13.2

Les résultats de ces analyses nous démontrent que :

Le volume s'est légèrement accru ;

L'acidité s'est élevée de 76 cc à 83 cc ;

L'acide urique a légèrement diminué ;

L'azote et l'urée se sont un peu abaissés ;

L'anhydride phosphorique a augmenté : 4gr12 au lieu de 3.28 par jour ;

Les phosphates terreux se sont élevés de 2.31 à 2.98.

Le rapport de l'acide urique à l'urée n'a pas été modifié. Le rapport de l'anhydride phosphorique à l'urée s'est élevé de 9.8 à 13.20.

Observation XVII (18 au 28 mars 1900). — E..., 18 ans, salle Saint-Jacques, n° 2, Hôtel-Dieu, service du docteur Lafon.— Tuberculeux pottique. — Paraplégie par compression de la moelle. Pendant six jours, nous lui avons fait prendre 2 grammes par jour de phosphate tricalcique.

Moyenne des analyses des urines avant le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Phosph. Alcalins	Phosph. Terreux	$\frac{AzU}{AzT}$	$\frac{AcU}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
Moyennes des jours précéd.	cc 1370	cc 11. »	0.34	4.70	3.24	6.92	0.74	0.98	0.58	68	4.9	10.69

Analyse des urines pendant le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Phosph. Alcalins	Phosph. Terreux	$\frac{Az\,U}{Az\,T}$	$\frac{Ac\,U}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc										
23 Mars.	1600	15.30	0.31	5.18	3.75	8 »	0.93	1.15	0.80	72	3.8	11.62
24 »...	1220	15.66	0.28	4.47	3.25	6.90	1.07	1.56	0.67	72	4.	15.50
25 »...	1250	13.75	0.29	4.85	3.53	7.55	0.99	1.41	0.67	73	3.8	13.11
26 »...	1200	12. »	0.31	5.11	3.81	8.15	1.10	1.57	0 74	74	3.8	13.49
27 »...	1250	12.50	0.30	4 37	3.24	6.92	1.	1.50	0.57	74	4.3	14.45
28 »...	1500	18. »	0.28	4.86	3.36	7.14	1.15	1.63	0.65	69	3.9	16.10
Totaux.	8020	87.21	1.77	28.84	20.94	44.66	6.24	8.82	4.10	434	23.6	84.27
Moyennes	1336	14.53	0.29	4.80	3.49	7.44	1.04	1.47	0.68	72	3.9	14.04

Les résultats sont les suivants :

Volume : stationnaire ;

Acidité : augmentation de 11^{cc} à 14^{cc} 53 ;

Acide urique tombé de 0,34 à 0,29 ;

Azote et urée peu modifiés ;

Anhydride phosphorique : s'est élevé de 0,74 à 1,04 par jour ;

Phosphates terreux : augmentation — de 0,58 à 0,68 par jour ;

Rapport acide urique à urée : a diminué — de 4,9 à 3,9 ;

Rapport anhydride phosphorique à urée : est passé de 10,69 à 14,04.

Comparant les résultats des trois observations précédentes, nous ferons remarquer que nos expériences ont été faites sur trois sujets bien différents : une personne en bonne santé, un tuberculeux et un chien. Pourtant, sauf l'azote total et l'urée, qui ne semblent pas avoir été influencés sensiblement par la médication phosphatée calcique, tous les chiffres exprimant les modifications subies par les éléments constituants de l'urine concordent parfaitement.

L'acide urique et le rapport de l'acide urique à l'urée diminuent.

L'anhydride phosphorique, les phosphates terreux, le rapport de l'anhydride phosphorique à l'urée et l'acidité augmentent.

Les conclusions qui découlent de ces résultats sont que, sous l'influence de l'ingestion de phosphate tricalcique par voie stomacale, une partie de l'acide phosphorique de ce phosphate passe dans le torrent circulatoire ; il se trouve alors dans un état parfait d'assimilation qui lui permet de concourir à la nutrition générale ; il est ensuite éliminé par les urines à l'état de phosphate alcalin. La plus grande partie du phosphate tricalcique ingéré est rejetée par les fèces sans avoir subi de transformation dans le tube digestif. Une partie de la chaux du phosphate est aussi absorbée, puisque nous constatons que la quantité éliminée par les urines augmente. Le phosphate tricalcique n'agit donc pas seulement comme les phosphates alcalins par l'apport de l'anhydride phosphorique qu'il fait à l'organisme, mais encore par la chaux qu'il y introduit, qui est aussi bien nécessaire.

L'examen comparatif des résultats ci-dessus avec ceux qui nous ont été fournis par les analyses des urines après inges-

tion de phosphate bicalcique, nous montre que la seule différence qui existe dans les résultats obtenus avec l'urine du chien, est la proportion des phosphates terreux, qui est plus élevée par l'emploi du phosphate tricalcique. Les chiffres des autres résultats sont identiques, et on les dirait copiés les uns sur les autres. L'élimination de l'acide phosphorique est absolument la même. Si nous comparons l'action du phosphate monocalcique avec celle du phosphate tricalcique, nous constatons que, sous l'influence du premier, l'acidité a doublé ; l'élimination de l'acide phosphorique s'est considérablement élevée, mais il n'en est pas de même des phosphates terreux.

Les expériences faites sur nos urines sont plus concluantes : l'augmentation de l'acidité et de l'acide phosphorique est proportionnelle, mais nous remarquons qu'à mesure que la proportion d'acide phosphorique augmente dans les urines, celle des phosphates terreux diminue.

Le tableau suivant nous permettra de nous en rendre compte.

	AUGMENTATION PAR JOUR	
	de l'acide phosphorique	des phosphates terreux
Phosphate tricalcique	0.84	0.67
— bicalcique	1.22	0 45
— monocalcique . . .	1.06	0.29

Sous le prétexte de rendre les phosphates plus solubles, nous ne voyons pas la nécessité d'augmenter outre mesure la quantité d'acide, qui doit certainement modifier les phénomènes de la digestion et les troubler. L'emploi du phos-

phate bicalcique paraîtrait plus rationnel que celui des phosphates sursaturés d'acides ; mais nous remarquons qu'il augmente encore beaucoup l'acidité des urines et diminue la quantité de chaux. Le phosphate tricalcique nous paraît bien remplir les conditions qu'on exige des phosphates calciques : augmentation d'acide phosphorique, mais aussi, en même temps, augmentation de chaux.

IX. — LACTOPHOSPHATE DE CHAUX. CHLORHYDROPHOSPHATE DE CHAUX

La présence des acides lactique et chlorhydrique dans le suc gastrique et le rôle qu'on leur attribue dans l'assimilation des phosphates ont donné naissance à une nouvelle catégorie de préparations, qui ont pris une telle importance en thérapeutique que la Commission du Codex a cru devoir en faire figurer certaines dans l'édition de 1884.

Le commerce, du reste, n'est pas resté en arrière et a bientôt fourni aux pharmaciens, sous des noms arbitraires, une série complète de ces produits.

En théorie, ces nouveaux produits résultent de l'action d'un acide sur le phosphate bicalcique. Notre confrère Barillé dit que le sel appelé chlorhydrophosphate de chaux est bien une combinaison définie, dont il donne la formule, et non une simple solution de phosphate bicalcique dans l'acide chlorhydrique.

Nous n'avons pas à discuter cette question, qui n'a, du reste, pour nous, qu'un intérêt secondaire ; nous constaterons seulement que la préparation telle qu'elle est indiquée au Codex, n'est pas exécutable si on emploie strictement la

quantité d'acide chlorhydrique qu'il prescrit (0^{gr}59 d'acide chlorhydrique pour 1 gram. de phosphate bicalcique).

Qu'il y ait combinaison ou mélange, nous croyons qu'au contact de l'acide lactique ou de l'acide chlorhydrique, le phosphate bicalcique se transforme en phosphate monocalcique, et que l'acide libre se combine avec la chaux pour former du lactate ou du chlorure de calcium, suivant l'une des équations suivantes:

$$2PO^4CaH + 2C^3H^6O^3 = (C^3H^5O^3)^2Ca + (PO^4)^2CaH^4$$
$$2PO^4CaH + 2HCl = CaCl^2 + (PO^4)^2CaH^4$$

D'après MM. Paquelin et Jolly[1], ces différents produits agiraient comme principes acides.

M. Caulet[2] dit que les solutions acides de phosphate de chaux sont bien moins assimilées que le phosphate de chaux ordinaire, qu'elles se transforment, au contact du suc intestinal alcalin, en phosphate alcalin soluble et en phosphate tribasique qui se précipite.

Voulant nous rendre compte des modifications subies par les éléments constituants de l'urine après ingestion de lactophosphate de chaux, nous en fîmes absorber 5 gram. à un chien. Quel ne fut pas notre étonnement en constatant une diminution dans l'élimination de l'anhydride phosphorique, et une diminution parallèle dans l'acidité. Nous dosâmes alors l'anhydride phosphorique contenu dans le produit que nous avions employé. La quantité de P^2O^5 trouvée fut de 0.8 0/0.

Voici, à titre d'édification, les analyses de trois marques

[1] Jolly; *Loc. cit.*

[2] Caulet ; *Loc. cit.*

commerciales de lactophosphate de chaux les plus cotées et les plus demandées.

	I		II		III	
	Sec	Pâteux	Sec	Pâteux	Sec	Pâteux
Chaux.....	7.8 %	3.2 %	5.40%	5.4 %	5.60%	5.00%
Acide phosphor.	0.8 »	0.9 »	1.44 »	1.5 »	1.24 »	0.89 »
Acide lactique ..	37.7 »	24.8 »	20.60 »	25.4 »	23.30 »	27.20 »

Le seul lactophosphate digne de ce nom nous a été fourni par MM. Poulenc frères, sous le nom de lactophosphate de chaux en paillettes.

Voici sa composition :

Chaux	15.8 0[0
Acide phosphorique.	34.4 »
Acide lactique	26.7 »

C'est le produit que nous avons employé pour les expériences qui suivent.

Observation XVIII (du 3 au 12 décembre 1900). — Expériences faites sur un chien. Les 6, 7 et 8 décembre, nous lui avons fait absorber 5 grammes par jour de lactophosphate de chaux, soit 15 grammes en 3 jours.

Moyenne des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Ph. Alcalin	Ph. Terreux	$\frac{AzU}{AzT}$	$\frac{AcU}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc										
Avant...	1320	18.16	0.274	13.45	11.28	24.14	1.41	2.64	0.60	84	1.13	5.86
Après...	1420	17.33	0.311	13.77	11.62	24.92	1.50	2.43	0.66	84	1.25	6.05

Analyse des urines pendant le traitement.

	cc	cc										
6 Déc..	1650	26.40	0.276	15.66	13.33	28.46	2.18	3.83	0.61	84	0.96	7 65
7 »...	1400	36.60	0.264	15.02	12.34	26.43	2.58	4 70	0.52	83	0.99	9.76
8 »...	1560	28.08	0.262	14.68	12.38	26.50	2.61	4.43	0.57	84	0.95	9.85
Totaux..	4610	91.08	0.302	45.36	38 05	81.39	7.37	12.96	1.70	251	2.90	27.26
Moyennes	1535	30.36	0.267	15.12	12 68	27.13	2.46	4·32	0.56	84	0.96	9.08

Nous voyons que le volume a augmenté. L'acidité s'est bien élevée. Acide urique : légère diminution. Azote total et urée : augmentation. Anhydride phosphorique : a augmenté de 2 gr. 87 en 3 jours.

Rapport acide urique à urée : abaissé ; le rapport acide phosphorique à l'urée a augmenté.

En résumé, l'élimination est semblable à celle due au phosphate bicalcique.

Pour compléter, nous donnons ci-après les résultats obtenus : 1° après ingestion de lactophosphate pâteux contenant 0,8 0/0 de P^2O^5 ; 2° avec la solution du Codex représentant 5 grammes de lactophosphate.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Phosph. Alcalins	Phosph. Terreux	$\frac{Az\,U}{Az\,T}$	$\frac{Ac\,U}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
Moyenne avant et après	cc 1465	cc 19.78	0.335	14.84	12.31	26.60	1.64	2.70	0.67	80	1.25	6.24
Lact. phosphate pâteux, 5gr	1250	16.25	0.315	13.96	12.12	25.96	1.45	2.20	0.57	86	1.21	5.58
Lact. phos. solution Codex, 5 gr	1345	23.90	0.329	13.63	11.94	25.58	1.82	3.12	0.61	87	1.26	7.04

Sans vouloir nous étendre plus longuement sur le lactophosphate, nous allons indiquer les résultats que nous avons obtenus avec le chlorhydrophosphate. Même déception que pour le produit précédent : on le trouve dans le commerce sous plusieurs formes, nous n'en avons pas trouvé qui réponde à une composition normale. Nous en avons analysé plusieurs ; les deux analyses ci-dessous sont celles des chlorhydrophosphates, qui se rapprochent le plus de la composition théorique :

	N° 1	N° 2
Anhydride phosphorique	16.50 %	13 %
Acide chlorhydrique....	30 —	39.1 —
Chaux.....	15 —	15.5 —

Nous ne voulons pas relater ici toutes les expériences que nous avons faites à ce sujet, mais nous pouvons dire que l'acide chlorhydrique que nous avons trouvé dans tous les produits dissemblables que nous avons analysés, s'y trouvait toujours à l'état de chlorure.

En effet, vis-à-vis de la phtaléine, l'acide phosphorique a une capacité de saturation double que vis-à-vis de l'hélianthine ; l'acide chlorhydrique a la même saturation en présence de l'hélianthine ou de la phtaléine. Or, si à une solution du produit qui nous est livré sous le nom de chlorhydrophosphate de chaux, nous ajoutons de l'hélianthine, nous obtenons une coloration rouge ; les deux acides ou l'un des deux acides phosphorique ou chlorhydrique sont donc à l'état de liberté.

D'autre part, nous savons que :

1° l'acide chlorhydrique libre fait virer au vert jaune la coloration bleu paon d'une solution à 1 0/00 de Vert brillant ;

2° l'acide chlorhydrique libre colore en violet ou en bleu, suivant son degré de concentration, la solution de Rouge Congo ;

3° l'acide chlorhydrique libre donne, avec le réactif de Günsburg (phloroglucine 2, vanilline 1, alcool absolu 30), une coloration rouge.

Nous n'avons obtenu aucune de ces trois réactions par l'addition de ces divers réactifs à la solution de chlorhydrophosphate de chaux : cette dernière ne contient donc pas d'acide chlorhydrique libre.

L'acide qui se trouve à l'état de liberté est l'acide phosphorique.

Les chlorhydrophosphates de chaux du commerce sont donc

des mélanges de phosphate monocalcique, d'acide phosphorique libre et de chlorure de calcium.

Observation XIX (du 28 novembre au 6 décembre 1900). Expériences faites sur un chien. — Pendant trois jours, nous lui avons fait absorber 5 gram. par jour de chlorhydrophosphate de chaux répondant à la composition du n° 1 ci-dessus. 1 gram. de ce chlorhydrophosphate contenant $0^{gr},165$ d'acide chlorhydrique correspond à $0^{gr},26$ de chlorure de sodium. Les 15 gram. de chlorhydrophosphate ingérés correspondront à $0.26 \times 15 = 3^{gr},90$ de NaCl, forme sous laquelle nous exprimons HCl dosé.

Moyenne des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Phosph. Alcalins	Phosph Terreux	Chl. Sodium	AzU / AzT	AcU / U	P^2O^5 / U
	cc	cc											
Avant ..	1550	18.70	0.284	14.03	12.18	25.43	1.35	2.38	0.72	14.64	84	1.12	5.82
Après...	1320	18.10	0.274	13.45	11.28	24.14	1.41	2.64	0.60	14.68	84	1.13	5.86

Analyse des urines pendant le traitement.

	cc	cc											
30 Nov..	1350	24.30	0.240	12.70	10.32	22.10	1.89	3.24	0.62	14.58	81	1.08	8.55
1er Déc..	1420	31.24	0.238	13.36	11.27	24.12	2.27	3.98	0.65	15.62	83	0.99	9.41
2 »...	1710	30.78	0.229	13 24	10.88	23.29	2.26	3.97	0.63	17.78	82	0.98	9.70
Totaux..	4480	86.32	0.707	39.30	32.47	69.51	6.42	11.19	1.90	47.98	246	3.05	27.66
Moyennes	1490	28.77	0.235	13.10	10.82	23.17	2.14	3.73	0.63	15.99	82	1.02	9.22

Les résultats de ces analyses correspondent de tout point avec ceux obtenus par l'ingestion du phosphate bicalcique ; (observation XIII). La quantité de chlorure de calcium contenue dans le chlorhydrophosphate se retrouve dans les urines en totalité à l'état de chlorure alcalin. L'élimination normale calculée en NaCl aurait dû être en 3 jours $14^{gr},64 \times 3 = 43,92$: elle a été de 47.98 ; l'augmentation est donc de $4^{gr},06$; elle aurait dû être de $3^{gr}90$.

Il est difficile, après cela, de se former une opinion sur des mélanges dont la composition est si peu définie. Nous aurons au moins démontré que beaucoup de lactophosphates de chaux du commerce, choisis (nous insistons sur ce point) parmi les meilleures marques, ne sont uniquement que du lactate de chaux et que les chlorhydrophosphates de chaux ne contiennent, en fait d'acide chlorhydrique, que du chlorure de calcium. Pour nous, ces produits hétéroclites, faussement dénommés, devraient être supprimés ; ils ne peuvent qu'induire en erreur le médecin et tromper le malade.

CHAPITRE III

Etude des composés organiques des dérivés oxygénés du phosphore.

I. — GLYCÉROPHOSPHATE DE CHAUX

$CaC^3H^7PO^6 + 2H^2O$

Dès 1846, Gobley avait démontré que les phosphates se trouvent dans l'économie à l'état de glycérophosphates.

En 1848, Pelouze prépara synthétiquement les glycérophosphates, mais leur introduction dans la thérapeutique ne date que de 1894; elle est l'œuvre de M le Dr Albert Robin, dont le nom est attaché à leur histoire.

L'emploi des glycérophosphates a eu pour point de départ cette idée que les phosphates minéraux sont difficilement assimilables, et que c'est sous la forme de phosphore en combinaison avec la matière organique, que l'économie assimile le mieux cet élément indispensable. Or, les glycérophosphates représentent la combinaison phosphorée organique qui se rapproche le plus de celle sous laquelle existe le phosphore dans le système nerveux (*Lécithines*).

Nous ne nous étendrons pas sur les propriétés chimiques du glycérophosphate de chaux. Il se présente sous forme de poudre blanche, soluble dans 18 à 20 parties d'eau froide;

sa solution aqueuse est très altérable, elle est rapidement envahie par les microbes et les moisissures ; il se transforme facilement en phosphate ordinaire. Il ne précipite pas les réactifs employés ordinairement pour les phosphates, comme le nitrate d'argent et la mixture ammoniaco-magnésienne.

Pelouze préparait l'acide glycérophosphorique en faisant agir l'acide phosphorique vitreux ou anhydre sur la glycérine. MM. Portes et Prunier modifièrent ce procédé en remplaçant l'acide vitreux par l'acide phosphorique liquide à 60°. MM. Adrian et Trillat ont aussi donné un autre mode de préparation. Quoi qu'il en soit, la composition chimique des glycérophosphates livrés par le commerce varie dans de notables proportions, et il en est de même de leur solubilité.

Les procédés de dosage de l'acide phosphorique dans les glycérophosphates sont ceux : 1° de MM. Petit et Polonowski[1], dosage à l'urane après calcination ; 2° de MM. Adrian et Trillat[2], précipitation par l'azotomolybdate d'ammoniaque ; 3° de M. Falières[3], fondé sur la bibasicité de l'acide phosphoglycérique en employant la phtaléine comme indicateur ; 4° de MM. Imbert et Astruc[4] par l'indication simultanée de l'hélianthine et de la phtaléine.

Le 24 avril 1894, M. le docteur Albert Robin[5] fit, à l'Académie de médecine, une communication dans laquelle il préconisait l'emploi des glycérophosphates comme agents

[1] Petit et Polonowski ; *Journal de Pharmacie et de Chimie.*, 1894.

[2] Adrian et Trillat ; Société de Pharmacie de Paris, 1898.

[3] Falières ; *Bull. de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1897.

[4] Imbert et Astruc ; *Bulletin de Pharmacie du Sud-Est*, 1893.

[5] A. Robin. Communication à l'Académie de médecine, 1894.

thérapeutiques accélérant la nutrition générale, par suite de leur action sur le système nerveux.

Depuis lors, tout ce qui a été dit sur cette catégorie de produits n'a été que la répétition des conclusions du docteur A. Robin, qui ont été considérées comme des axiomes auxquels personne n'a touché, et dont ont seuls bénéficié de nombreux commerçants, qui n'ont vu dans l'apparition de ces nouveaux produits qu'une source d'exploitation de la crédulité humaine. La communication du Dr Robin date, comme nous l'avons dit, du 24 avril ; dès le 25 avril, des prospectus circulaient dans Paris annonçant la découverte de cette nouvelle panacée. C'est qu'aussi, bien restreint était le nombre des affections qui échappaient à l'action bienfaisante des glycérophosphates. La chlorose, la goutte, le diabète, l'albuminurie phosphaturique, la dyspepsie, la neurasthénie et bien d'autres maladies, toutes trouvaient des avantages sérieux dans l'emploi de la nouvelle médication. Aussi, en quelques jours, 35 commerçants se déclarèrent-ils possesseurs de spécialités aux glycérophosphates, alors qu'ils n'en connaissaient pas seulement la préparation.

D'après le Dr A. Robin, les glycérophosphates accélèrent les échanges envisagés d'une manière générale, principalement les échanges azotés ; ils favorisent le courant d'assimilation des matières albuminoïdes et leur intégration cellulaire ; ils augmentent parallèlement les actes de désassimilation azotée et accroissent l'utilisation de l'azote désintégré ; ils influencent peu la formation de l'acide urique, mais le fait de l'augmentation des échanges azotés a pour conséquence d'abaisser le plus souvent son rapport à l'urée, d'où encore une preuve de l'amélioration de ceux-ci ; ils favorisent très probablement l'assimilation nerveuse des

phosphates alimentaires ; ils modèrent la dénutrition du système nerveux, agissent sur celui-ci comme un moyen d'épargne et aident à sa reconstitution en se fixant presque en totalité dans l'organisme ; ils augmentent les échanges calciques et ceux de la substance osseuse sans influencer les échanges phosphorés ; bref, c'est la panacée universelle.

Le glycérophosphate de chaux modifie, d'après le Dr A. Robin, de la façon suivante, les éléments constituants de l'urine :

Il augmente le résidu total de l'urine ;

L'urée passe de 23gr,50 à 31gr,73 ;

Le coefficient d'oxydation monte de 80,7 à 84 °/₀ ;

Les chlorures, les sulfates, *la chaux*, la magnésie, augmentent ;

L'acide urique ne semble pas influencé ;

La proportion de phosphore incomplètement oxydé tend à s'abaisser, ce qui prouve, dit-il, que les glycérophosphates n'activent pas la dénutrition des organes riches en phosphore et qu'ils agissent comme moyen d'épargne, la majeure partie du phosphore absorbé sous forme de glycérophosphate se fixant dans l'organisme.

Notre confrère et ami M. Portes [1] a étudié d'une façon très complète les variations pondérales des principaux éléments constitutifs de l'urine sous l'influence du glycérophosphate de chaux. Voici ses conclusions :

Augmentation de volume ;

Diminution de l'acidité urinaire — point intéressant de la médication glycérophosphatée, car l'acidité, en diminuant, favorise les oxydations ;

[1] L. Portes ; *La Chronique médicale*, (Nos 8, 11 et 12, 1895).

Urée tend à augmenter ;
Acide urique tend à diminuer ;
Le rapport azoturique augmente ;
Acide phosphorique diminue.

L'augmentation du rapport azoturique prouverait, d'après M. Portes, qu'il y a oxydation, c'est-à-dire combustion plus complète des éléments organiques, puisque la proportion d'urée, qui est un produit complètement oxydé, augmente : à cette oxydation correspond une diminution d'acide urique. Il conclut en disant que le fait essentiel est la diminution de l'acide phosphorique éliminé pendant le traitement glycérophosphaté ; donc, utilisation de l'acide phosphorique et sa mise en réserve dans l'économie.

La question étant ainsi mise au point, nous n'avons qu'à donner les résultats de nos analyses et voir s'ils concordent ou non avec les opinions émises ci-devant.

Observation XX (du 16 au 27 mars 1900). — Expériences faites sur un chien. Après avoir mis l'animal en observation pendant 4 jours, du 16 au 19 mars, nous lui avons fait absorber, les 20, 21, 22 et 23 mars, 5 grammes par jour de glycérophosphate de chaux, soit 20 grammes en 4 jours.

Analyse des urines avant le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	P^2O^5 Incomplètement oxydé	Phosph. Alcalins	Phosph. Terreux	AzU / Az T	AcU / U	Ph^2O^5 / U
	cc	cc											
16 Mars.	1510	18.32	0.317	13.09	10.42	22.35	1.99	—	3.50	0.56	79	1.41	8.9
17 »...	1470	16 70	0.308	11.25	9.51	20.36	1.67	—	2.76	0.68	84	1.51	9.5
18 »...	1620	17 82	0.306	12.39	10.48	22.44	1.94	—	3.24	0.74	84	1.36	8.6
19 » ..	1620	19.44	0.306	13.56	10.95	22.46	2.20	—	3.82	0.64	86	1.36	9.4
Totaux..	6220	72.28	1.237	50.29	41.36	87.61	7.80	—	13.32	2.62	333	5.64	36.4
Moyennes	1550	18 07	0.309	12 57	10.34	21.90	1.95	—	3.33	0.65	84	1.41	9.1

Analyse des urines pendant le traitement.

	cc	cc											
20 Mars.	1550	18.60	0.098	11.39	9.58	20.49	2 01	—	3.34	0.77	84	0·48	9.8
21 »...	1590	23 85	0.133	12.62	10.29	22.02	2.22	—	4.00	0.73	81	0.60	10.0
22 »..	1410	19.74	0.132	11.19	9.12	19.53	2.26	—	3.38	0.65	81	0.67	11.6
23 »...	1600	28.80	0.168	12.70	10.35	22.16	2.53	—	4.41	0.74	81	0.75	11.4
Totaux..	6150	90.99	0.531	47.90	39.34	84.20	9.02	—	15.13	2.89	327	2.50	42.8
Moyennes	1540	22.75	0.133	11.97	9.83	21.05	2.25	—	3.78	0.72	82	0.62	10.7

Moyennes des analyses des urines après le traitement.

	cc	cc											
Moyennes	1590	20.70	0.209	12.28	10.24	21.94	1.93	—	3.26	0.73	83	0.95	8.8

Observation XXI (du 20 au 29 novembre 1900). — Expériences faites sur nous-même. Pendant 3 jours, les 22, 23 et 24 novembre, nous avons absorbé 3 grammes par jour de glycérophosphate de chaux, soit 9 grammes dans les 3 jours.

Analyse des urines avant le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Uréé	Urée	P^2O^5	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	$\frac{Az\,U}{Az\,T}$	$\frac{Ac\,U}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc										
20 nov..	1600	80.40	1.03	20.24	16.00	34.24	3.38	5.25	2.27	79	3.0	10.13
21 » ..	1700	76.50	0.99	18.99	14.99	32.10	3.33	4.22	2.72	76	3.2	10.26
Totaux.	3300	156.90	2.02	39.23	30 99	66.34	6.71	9.47	4.99	155	6.2	20.39
Moyennes	1650	78.45	1.01	19.61	15 45	33.17	3.35	4.78	2.49	78	3.1	10.19

Analyse des urines pendant le traitement.

	cc	cc										
22 nov..	1860	78.12	0.82	19.13	14 23	30.45	3.50	4.63	2 73	74	2.7	11.49
23 » ..	2300	80.50	0.94	18.56	14.83	31.85	3.62	4.69	2.00	80	2.9	11 36
24 » ..	1760	88.00	0.77	19.15	13.47	31.03	3.87	5.63	2.43	75	2.4	12.47
Totaux..	5920	246.62	2.53	56.84	42.53	93.33	10.99	14.95	7.16	229	8.0	35.32
Moyennes	1973	82.20	0.84	18 94	14.17	31.11	3.66	4.98	2.38	76	2.6	11.77

Analyse des urines après le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	$\frac{AzU}{AzT}$	$\frac{AcU}{U}$	$\frac{P'O^5}{U}$
	cc	cc										
25 nov..	2200	79.20	1.11	22.33	16.73	36.01	3.76	5.28	2.94	75	3.1	10.44
26 » ..	1900	74.10	1.02	19.55	15.64	33.50	3.34	4.48	2.55	80	3.0	9.97
27 » ..	2300	75.90	1.12	20.97	16.24	34.75	3.59	5 24	2.23	77	3.2	10.38
28 » ..	1800	72.00	1 05	20.10	15.87	33.98	3.44	4.90	2.32	79	3.1	10.12
29 » ..	1820	76.46	1.00	19.80	15.52	33.21	3.20	4.44	2.27	79	3.0	9.63
Totaux..	10020	377.66	5.30	102.75	80.00	171.45	17.33	24.34	12.31	390	15.4	50.49
Moyennes	2000	75 53	1.06	20.55	16.00	34 29	3.46	4.86	2.46	78	3.1	10.09

Observation XXII (8 au 21 avril 1900). — E .., 18 ans, salle Saint-Jacques, Hôtel-Dieu. Tuberculeux pottique. A partir du 12 avril jusqu'au 16, nous lui avons donné 1gr,50 de glycérophosphate de chaux par jour, soit 7gr,50 en 5 jours.

Moyenne des analyses des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	$P'O^5$	P^2O^5 Incomplètement oxydé	Phosph. Alcalins	Phosph. Terreux	$\frac{AzU}{AzT}$	$\frac{AcU}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc											
Avant..	810	7.08	0.31	3.85	2.57	5.38	0.39	0.00	0.27	0.56	66	5.8	7.40
Après ..	660	9.10	0.32	3.61	2.35	5.04	0.47	0.00	0.51	0.50	65	6.3	9 52

Analyses des urines pendant le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	P^2O^5 Incomplètement oxydé	Phosph. Alcalins	Phosph. Terreux	$\frac{Az\,U}{Az\,T}$	$\frac{Az\,U}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc											
12 Avril.	450	9.	0.26	3.46	2.20	4.77	0.48	0.00	0.56	0.45	63	5.4	10.07
13 »...	600	9.	0.28	3.67	2.35	5.04	0.50	0.00	0.58	0.50	64	5.5	10.71
14 »...	370	10.36	0.23	3.10	1.99	4.25	0 50	0.00	0.50	0.57	64	5.3	11.76
15 »...	280	11.20	0.24	3.37	2.06	4.40	0.60	0.00	0.82	0.44	61	5.4	13.63
16 »...	380	11.40	0.22	3.08	1.91	4.09	0.57	0 00	0.54	0.68	62	5.3	13.93
Totaux..	2080	50.96	1.23	16.68	10.51	22.55	2.65	0.00	3.00	2.64	314	26.9	60.10
Moyennes	415	10.19	0.25	3.33	2.10	4.51	0.53	0.00	0.60	0.52	63	5.4	12.02

Avant de comparer entre eux les résultats qui nous ont été fournis par les trois observations précédentes, faites à dessein sur trois sujets bien différents, nous devons dire que, dans chacune de ces analyses, nous avons dosé le phosphore incomplètement oxydé. Pour cela, nous avons chauffé 25 centim. cubes d'urine avec 7 centim. cubes d'acide sulfurique et 25 centim. cubes d'une solution d'oxalate de potasse à 30 0/0, comme pour le dosage de l'azote total ; nous avons étendu ensuite le volume à 125 centim. cubes, saturé par la soude, précipité par la mixture magnésienne et déterminé P^2O^5 par l'azotate d'urane. Dans aucune des 36 analyses que nous avons faites, nous n'avons trouvé de différence entre le dosage direct de l'anhydride phosphorique et

son dosage après le traitement par l'acide sulfurique. M. A. Robin, dit, il est vrai, que le phosphore incomplètement oxydé ne représente que 1 1/2 0/0 du phosphore urinaire total. Cette différence, si elle existait, se traduirait par une addition en plus ou en moins d'une ou deux gouttes de réactif uranique; elle est donc trop subtile pour nos yeux, et nous la laissons apprécier par d'autres mieux exercés que les nôtres. A plusieurs reprises nous avons évaporé un litre de nos urines, les plus chargées en P^2O^5 que nous ayions, nous n'avons jamaispu y trouver de phosphore incomplètement oxydé.

Les résultats des trois observations précédentes concordent :

Acidité, augmentation dans les 3 expériences ;

Acide urique, diminution — —

Azote total, diminution — —

Urée, diminution — —

Anhydride phosphorique, augmentation dans les 3 expériences ;

Rapport azoturique, diminution dans les 3 expériences ;

Rapport de l'acide urique à l'urée, diminution dans les 3 expériences ;

Rapport de l'anhydride phosphorique à l'urée, augmentation.

Phosphates terreux, augmentation légère.

Volume : stationnaire dans l'observation XX ; augmentation dans l'observation XXI ; diminution dans l'observation XXII.

La comparaison des résultats de nos analyses avec ceux du Dr A. Robin et de M. Portes nous prouve qu'ils sont loin d'être identiques aux leurs; leurs conclusions sont les suivantes :

1° *Le résidu fixe de l'urine augmente.*

Nous n'avons pas dosé les matières fixes de l'urine : cette détermination n'est pas exacte et ne peut être faite qu'à une température inférieure à 75°, afin de ne pas décomposer l'urée. Toutefois, nous avons pris les moyennes des densités à + 15° des urines de l'observation XX et avons trouvé : avant le traitement, 1.0151 ; pendant, 1.0160 ; après, 1.0156. Il y aurait donc une très légère augmentation de densité qui correspondrait parfaitement à une augmentation de résidu fixe.

2° *L'urée augmente : elle passe de 23,50 à 31,75.*

Pour nous, elle descend de 33 à 31 et de 5,04 à 4,51.

3° *Le coefficient d'oxydation monte de 80,7 à 84.*

Il diminue au contraire dans nos trois observations.

4° *L'acide urique ne semble pas influencé.*

Nous croyons, avec M. Portes, qu'il diminue et même en assez forte proportion.

5° *L'acide phosphorique diminue et s'emmagasine dans l'économie.*

Nos expériences démontrent, au contraire, que l'acide phosphorique apporté dans l'organisme par le glycérophosphate de chaux est en partie éliminé par les urines et que le restant est rejeté avec les fèces sans avoir été assimilé.

Le glycérophosphate de chaux que nous avons employé pour nos expériences, contenait :

P^2O^5 28.6 o/o
CaO 23.9 o/o

Théoriquement, P^2O^5 devrait être 29.56 et CaO 22,76.

Dans l'observation XX, nous en avons fait absorber au chien 20 gram., qui représentent $5^{gr},72$ de P^2O^5.

L'élimination totale de P^2O^5 par les urines sous son influence a été de..... ..... 9gr,02

En dehors de tout traitement, elle aurait dû être de 1.95×4 . ... 7gr,80

L'augmentation d'élimination de P^2O^5 par les urines est donc 1gr,22

Rendons-nous compte maintenant de l'anhydride phosphorique rejeté par les fèces :

Anhydride phosphorique rejeté par les fèces de l'animal du 17 mars au 24 mars 8gr,87

En dehors du traitement, il en rejette en 8 jours 0.52×8=..... ..... 4gr,16

L'augment. de P_2O^5 dans les fèces est donc de 4gr,71

La quantité totale d'anhydride phosphorique éliminé ou rejeté est, par suite : 1.22 + 4,71 = 5.93

Nous pouvons donc conclure que l'acide phosphorique ingéré a été éliminé en partie par les urines et que le reste a été rejeté par les fèces.

Le glycérophosphate de chaux a pu très bien modérer la dénutrition du système nerveux et accroître l'utilisation de l'azote désintégré ; ceci ne regarde en rien le chimiste, mais les résultats que nous avons obtenus nous permettent d'affirmer que le glycérophosphate de chaux, ingéré dans l'économie, se comporte comme le phosphate de chaux le plus ordinaire.

II. PHOSPHATE DE GAIACOL

$PO(C^6H^4OCH^3O)^3$

L'étude que nous faisons n'aurait pas été complète sans celle de l'élimination de certains éthers vrais, qui sont, eux aussi, de véritables composés oxygénés du phosphore. Notre choix s'est porté sur le phosphate et le phosphite de gaïacol ; d'abord, à cause de leur grande importance en thérapeutique, et ensuite parce que ce sont des produits parfaitement définis, dont la composition est absolument constante. Nous savions que la question de l'élimination du phosphate de gaïacol était loin d'être tranchée, que les uns admettent qu'il est éliminé par les urines, à raison de 60 °/₀ du poids ingéré, tandis que d'autres soutiennent qu'il n'est pas assimilable ; c'était donc une raison de chercher à éclaircir ce point, encore obscur.

Ce qui frappe le plus, lorsqu'on étudie la composition des corps dont nous allons nous occuper, c'est la quantité relativement faible de phosphore qu'ils contiennent. Le phosphate de gaïacol n'en renferme que 7,5 °/₀. La question semblait perdre, par cela même, son intérêt, car ce phosphate ne peut céder qu'une partie infime de phosphore, qui pourrait bien, s'il est assimilé, ne pas influencer beaucoup les éléments constituants de l'urine. Malgré tout, l'élimination du gaïacol prime ici celle du phosphore; aussi, sans négliger ce dernier, nous nous occuperons principalement du premier.

Le gaïacol a été découvert par Sainte-Claire Deville et Pelletier dans la distillation sèche du gayac. On le retira ensuite de la distillation de la créosote, mais le produit que

l'on obtenait ainsi avait une composition des plus variables. Il ne renfermait pas 50 °/₀ de gaïacol chimiquement défini ; le reste était en majeure partie formé de crésylols et de créosol. MM. Behal et Choay furent les premiers à obtenir le gaïacol synthétiquement au moyen de la pyrocathéchine.

Le gaïacol, ainsi obtenu à l'état de pureté, fut employé primitivement en badigeonnage. Son absorption par la peau est très rapide, puisque, d'après MM. Linossier et Lannois, on retrouve le gaïacol dans l'urine un quart d'heure après son application sur la peau. La quantité de gaïacol éliminée par l'urine est de 25 à 55 °/₀ du gaïacol employé (Linossier et Lannois), 71 °/₀ (Grasset et Imbert), 74 °/₀ (Stourne).

La causticité irritante du gaïacol lui fit préférer, pour la médication interne, l'usage de ses éthers. Ces derniers contiennent du reste une assez forte proportion de gaïacol.

Le salicylate de gaïacol	contient	45,9 °/₀	de gaïacol
Le cinnamate	»	48,8	»
Le carbonate	»	89,8	»
Le phosphate	»	89,4	»
Le phosphite	»	92,2	»

Comparés aux autres composés du gaïacol, le phosphate et le phosphite offrent l'avantage d'être plus riches en gaïacol, sauf toutefois le carbonate, mais ils doivent être préférés à ce dernier, car ils mettent en liberté un radical phosphoré utile et non de l'acide carbonique indifférent.

Le phosphate de gaïacol est un corps cristallisé, incolore, inodore, insipide, soluble dans l'alcool ; il est insoluble dans l'eau, la glycérine et les huiles. Sa composition est nettement établie.

La première étude sur l'emploi du phosphate de gaïacol a été faite par M. le professeur Gilbert [1]. Ses conclusions sont les suivantes :

Le phosphate de gaïacol, introduit dans le tube digestif de l'homme ou des animaux, traverse l'estomac sans modification ; il se dédouble en ses composants dans l'intestin.

Il est alors absorbé, puis éliminé principalement par la voie urinaire. A l'appui, le Professeur Gilbert cite deux expériences qu'il a faites, avec l'aide de M. Choay, sur deux malades. Après leur avoir fait prendre pendant une semaine $0^{gr},50$ de phosphate de gaïacol par jour, soit $0^{gr},45$ environ de gaïacol, ils commencèrent à doser le gaïacol éliminé par les urines en employant la méthode de Saillet.

L'expérience fut continuée pendant 15 jours chez le premier, pendant 4 jours seulement chez le second. Le premier élimina, par les urines, une quantité quotidienne de gaïacol variant entre 0,12 et 0,54 ; le second 0,10 à 0,54. Il conclut donc que la quantité de gaïacol éliminée par rapport à la quantité ingérée a été de 72 % pour l'un, et de 73 % pour l'autre.

M. Génévrier [2], élève du professeur Gilbert, s'est aussi occupé de l'élimination du phosphate de gaïacol. Les dosages qu'il a faits lui ont donné les résultats suivants :

Chez l'homme sain, la proportion de phosphate de gaïacol éliminée varie entre 80 et 85 %, lorsque le médicament est ingéré par voie stomacale ou rectale.

Chez les malades, l'élimination varie entre 40, 69, 70 et 80 % ; la moyenne est de 59,8 %.

[1] Gilbert, *Compte rendu de la Société Biologique*. 1894.

[2] Génévrier. Le phosphate de gaïacol. Thèse. Paris, 1897

M. Fonzes-Diacon [1], dans sa thèse de doctorat de médecine, se trouve en contradiction formelle avec MM. Gilbert et Génévrier, car il conclut que le phosphate de gaïacol ne subit, dans le tube digestif, qu'une saponification insignifiante. D'expériences faites sur lui-même, il résulte que ce corps s'élimine par les urines seulement, dans la proportion de 6 %.

M. le Professeur F. Berlioz[2], de Grenoble, a étudié comparativement les résultats de M. Fonzes-Diacon et de M. Génévrier, obtenus du reste avec les mêmes procédés analytiques. Après avoir critiqué les conclusions de M. Génévrier, arrivant dans une de ses observations, à ce résultat bizarre d'un malade qui, ayant absorbé 0gr,75 de phosphate de gaïacol, en élimine 1gr,14, M. Berlioz relate les expériences qu'il a faites sur lui-même, d'où il conclut que le phosphate de gaïacol s'élimine par les urines dans la proportion de 8 % de celui ingéré, confirmant ainsi pleinement les observations de M. Fonzes-Diacon.

Les travaux dont nous venons de parler et qui sont les seuls, à notre connaissance, qui aient été publiés sur ce sujet jusqu'à ce jour, ne me paraissent pas des plus complets. Tous nous entretiennent de l'élimination du phosphate de gaïacol par les urines ; M. Fonzes-Diacon se préoccupe de l'élimination pulmonaire, aucun ne fait mention de l'élimination par une troisième voie : la voie rectale.

La meilleure manière de prouver qu'un produit quelconque n'a subi aucune transformation en traversant le tube digestif, n'est-elle pas de le retrouver à sa sortie de l'organisme et de prouver ainsi qu'il n'a pas été modifié ?

[1] Fonzes-Diacon. Etude expérimentale du gaïacol et de quelques-uns de ses éthers. Thèse. Montpellier, 1897.

[2] Berlioz ; *Dauphiné médical* 1899.

Les procédés de dosage actuellement employés et qui permettent de doser le gaïacol éliminé par les urines, sont les procédés de MM. Behal et Choay, celui de M. Adrian, par déméthylation, qui n'est qu'une variante du précédent; le procédé colorimétrique de M. Saillet et, dans le même genre, celui de M. Adrian.

Le procédé que nous avons employé est celui de M. Saillet, modifié par M. Fonzes-Diacon.

Cette méthode consiste à distiller d'abord l'urine diluée et additionnée d'acide sulfurique, et à y doser le gaïacol par la coloration plus ou moins intense que prend un volume déterminé du distillatum, quand on y ajoute de l'acide nitrique et ensuite de l'ammoniaque. On opère comparativement avec une solution type de gaïacol.

M. Fonzes-Diacon, au lieu d'acide nitrique qui n'agit que par ses vapeurs nitreuses, se sert d'une solution de nitrite de soude à 15 °/₀, additionnée d'acide nitrique dilué au dixième.

Nous verrons par la suite si ce procédé a pu nous suffire pour nos expériences, dont voici les résultats :

Observation XXIII. (16 au 24 novembre 1900). — Expériences faites sur un chien les 19, 20 et 21 novembre. Nous lui avons fait absorber 5 gram. par jour de phosphate de gaïacol, soit 15 gram. en 3 jours.

Analyses avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	Ph. Alcalins	Ph. Terreux	Gaïacol	AzU / AzT	AcU / U	P^2O^5 / U
	cc	cc											
Avant...	1520	16.20	0.262	13.77	11.02	23.60	1.45	2.20	0.57	—	80	1.11	6.14
Après...	1515	16.23	0.260	14.31	11.81	25.48	1.59	2.62	0.64	—	82	1.03	6.26

Analyses pendant le traitement.

	cc	cc											
19 nov..	1560	15.60	0.262	14.22	10.47	24.55	1.64	2.74	0.64	0.0703	80	1.06	6.68
20 » ..	1500	15.00	0.252	13.41	10.80	23.13	1.50	2.46	0.48	0.0855	80	1.08	6.47
21 » .	1450	16.90	0.242	14.38	11.64	24.85	1.51	2.30	0.62	0.0720	80	0.97	6 07
Totaux..	4510	47.50	0.756	42.04	32.91	72.53	4.65	7.50	1.74	0.2278	240	3.11	19.22
Moyennes	1505	15 83	0.252	14.01	10.97	24.17	1.55	2.50	0.58	0.0759	80	1.03	6.40

La simple inspection des résultats de nos analyses, faites avant, pendant et après l'absorption de phosphate de gaïacol, nous prouve d'une façon évidente que les éléments constitutifs de l'urine n'ont été nullement modifiés sous son influence.

Avant d'essayer le moindre dosage de gaïacol, nous pouvions supposer que normalement les urines du chien renfermaient du phénol, qui aurait agi sur le réactif employé ; aussi avons-nous pris soin de distiller, en présence d'acide

sulfurique, des urines recueillies en dehors de tout traitement. La coloration que nous avons obtenue est tellement insignifiante que le terme correctif que nous recherchions est absolument sans valeur. Nous avons donc dosé le gaïacol après ingestion de phosphate de gaïacol, en nous servant du procédé Saillet modifié ; nous en avons bien trouvé et dosé des traces $0^{gr},2278$ sur les $13^{gr},41$ de gaïacol contenus dans les 15 gram. de phosphate, soit 1,7 0|0 du gaïacol ingéré, mais rien ne prouve que ces traces ne proviennent pas du gaïacol non combiné que pouvait contenir le produit, ou bien ne soient pas le résultat d'un commencement de saponification sous l'influence des sucs alcalins de l'intestin.

Pensant retrouver le gaïacol dans les fèces, nous avons analysé celles-ci, en employant le même procédé que pour les urines (procédé Saillet modifié).

Pendant la période d'observation et d'expérience qui s'est étendue du 16 au 24 novembre, le chien n'a rejeté de fèces que le 20 et 23 novembre.

Dans les fèces du 20 nous avons trouvé.....	0.0272 de gaïacol.
Dans celles du 23, nous avons trouvé.....	0.0268 —
Le total du gaïacol trouvé a donc été de.....	0.0540 —

L'élimination du gaïacol par les urines ayant été insignifiante, nous avons été surpris de ne pas le retrouver en quantité considérable dans les fèces. Nous nous sommes alors demandé si le procédé de dosage était bien exact et si la distillation, en présence de SO^4H^2, suffisait pour décomposer

le phosphate de gaïacol et permettre au gaïacol de passer à la distillation.

Nous avons alors expérimenté ce procédé sur 1 gram. de phosphate de gaïacol. Le distillatum obtenu ne contenait pas de gaïacol. La conclusion de ce résultat était donc que SO^4H^2 étendu, qui saponifie pourtant le phosphite de gaïacol, ne saponifiait pas le phosphate.

La distillation sulfurique des fèces des 20 et 23, après fusion avec la potasse caustique[1], ne nous a donné que des traces de gaïacol.

Dans les fèces du 20, 0,013 de gaïacol.

Dans celles du 23, 0,040 —

1 gram. de phosphate de gaïacol traité de la même manière ne nous a donné que $0^{gr},04$ de gaïacol, alors que théoriquement il aurait dû nous en donner $0^{gr}85$ environ.

Cette résistance du phosphate de gaïacol à la saponification n'aurait pourtant pas dû nous étonner : nous savions, en effet, que M. Belugou n'avait pas pu saponifier le phosphate d'amyle par une solution de potasse à l'ébullition.

M. le Professeur Fonzes-Diacon, que nous ne remercierons jamais assez de nous avoir dirigé dans cette étude, et qui a surveillé lui-même toutes les expériences que nous avons faites dans son laboratoire, nous rappela alors qu'il avait dit dans sa thèse de doctorat, en parlant du phosphate de gaïacol, que, chauffé avec de la potasse caustique aqueuse à 150°, il se saponifierait.

Partant de ce principe, nous prîmes $0^{gr},50$ de phosphate de gaïacol, et, après y avoir ajouté 5 gram. de potasse caus-

[1] Ce procédé nous avait été indiqué par le chimiste d'une des premières usines de fabrication de gaïacol et de ses dérivés. Peut-être n'avons-nous pas saisi la pratique complète de cette méthode.

tique à l'alcool, dissoute dans 10 centim. cubes d'alcool absolu, nous le chauffâmes en tube scellé en maintenant la température entre 150 et 155°.

Après ouverture du tube, nous avons neutralisé par SO^4H^2, ajouté en plus 5 centim. cubes du même acide, étendu d'eau à 200^{cc} et procédé à la distillation. Après avoir recueilli un premier distillatum de 150 centim. cubes, nous avons additionné le résidu d'une nouvelle quantité d'eau, et distillé à nouveau 150 centim. cubes.

Le premier distillatum avait une odeur très nette de gaïacol; le dosage nous fit reconnaître qu'il contenait 80 °/₀ du gaïacol.

Nous avons opéré de même avec les fèces du 20 et celles du 23 en en prenant 2 gram. Nous avons obtenu pour les fèces du 20, 0,055 de gaïacol pour les 2 gram. Le poids des fèces étant de 35 grammes, nous avons obtenu un total de $0{,}055 \times 17{,}5 = 0^{gr},96$ de gaïacol.

Le premier distillatum des fèces du 23 nous a donné une coloration tellement intense que nous avons dû le diluer au dixième pour en opérer le dosage. La première teinte était verte et non jaune, c'est-à-dire non comparable à celle du gaïacol type.

2 gram. de fèces nous ont donné 0,412 de gaïacol: le poids des fèces étant de 60 gram., il en résulte que $0{,}412 \times 30 = 12^{gr},36$ de gaïacol ont été éliminés.

Additionnant ces 12,36 des fèces du 23 à $0^{gr},96$ des fèces du 20, nous avons une élimination totale de $13^{gr},32$.

L'expérience est donc des plus probantes; elle confirme de tout point les conclusions de M. le professeur Fonzes-Diacon, en les accentuant.

En ce qui concerne l'acide phosphorique, nous remarquons

que l'ingestion de phosphate de gaïacol n'en a pas augmenté l'élimination par les urines.

L'analyse des fèces du 20 et du 23 novembre nous donne un total de $3^{gr},36$ de P^2O^5 rejeté en 7 jours, soit $0^{gr},48$ par jour. La quantité quotidienne éliminée est habituellement de 0.52. Ce dosage d'anhydride phosphorique a été fait directement sur les fèces. Les fèces du 23 en contiennent $1^{gr},56$.

Le dosage de P^2O^5, que nous avons fait dans le résidu du traitement des fèces du 23 par la potasse en tube scellé, nous a donné un total de $3^{gr},88$ de P^2O^5, dont il nous faut retrancher $1^{gr},56$, rejeté normalement. C'est donc un total de $2^{gr}32$ de P^2O^5 appartenant au phosphate de gaïacol que nous trouvons :

1 gram. phosphate de gaïacol contenant 0.171 de P^2O^5;

15 gram. en contiendront $2^{gr},56$; c'est donc 90 % de P^2O^5 que nous retrouvons.

Nous aurions certainement trouvé dans les fèces du 20, qui contiennent 0.96 de gaïacol, une petite quantité de P^2O^5 qui serait venue grossir la précédente, mais, les résidus ayant été jetés, nous n'avons pu opérer ce dosage.

Nos conclusions sont donc fort nettes.

Il est certain que nous croyons tous qu'une des premières conditions d'assimilation d'un produit est qu'il soit soluble ou rendu soluble, et, si l'organisme doit dédoubler les composés complexes, avant de les assimiler, nous pouvons nous demander s'il peut arriver à saponifier des éthers aussi stables que le phosphate de gaïacol.

Nous savons que M. Bourquelot a émis la théorie qu'un polysaccharide (amidon) n'est rendu assimilable que lorsqu'il a été dédoublé, par la fermentation, en ses constituants, glucoses simples ; il doit donc, semble-t-il, en être de même

pour les éthers, qui devraient être dédoublés aussi en leurs constituants, afin que ceux-ci puissent être assimilés en partie ou en totalité.

Ce ne sont là que des hypothèses, mais elles peuvent se rapprocher beaucoup de la vérité.

Nous concluons donc que le phosphate de gaïacol, ingéré par la voie stomacale, n'est pas absorbé et qu'il est rejeté en totalité par les fèces, sans avoir été transformé pendant son passage à travers le tube digestif.

III. — PHOSPHITE DE GAIACOL

Le phosphite de gaïacol a été obtenu par M. Ballard par l'action du trichlorure de phosphore sur le gaïacol sodé en solution alcoolique.

C'est le composé le plus riche en gaïacol, puisqu'il en renferme 92,25 0/0 : il contient aussi 7,75 0/0 de phosphore. Il se présente sous forme de poudre blanche, cristalline, de saveur chaude non caustique, fusible à 77°,5 : très soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, moins soluble dans l'eau, les corps gras, la benzine, peu soluble dans la glycérine.

Les expériences faites sur le phosphite de gaïacol sont moins nombreuses que celles que nous avons citées à propos du phosphate de gaïacol. Nous savons par MM. Vedel et Ballard[1] que ce composé est facilement et complètement saponifié dans l'intestin et qu'il n'est pas toxique.

M. le professeur Fonzes-Diacon est le seul, croyons-nous, qui se soit occupé de l'élimination du phosphite de gaïacol.

[1] Ballard et Vedel ; le phosphate de gaïacol, *Montpellier Médical*, 1894.

Il résulte des expériences qu'il a faites sur lui-même que cette élimination se fait principalement par les urines à raison de 65,5 à 72 du gaïacol ingéré.

Nous nous contenterons donc de faire connaître les résultats de nos expériences et de les commenter.

Observation XXIV (du 22 au 29 novembre 1900).— Expériences faites sur un chien auquel nous avons fait absorber, pendant 3 jours, 15 grammes de phosphite de gaïacol, soit 5 grammes par jour.

Analyse des urines avant et après le traitement.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Azote Urée	Urée	P^2O^5	P^2O^5 incomplét. oxydé	P. Alcalins	Ph. Terreux	Gaïacol	$\frac{AzU}{AzT}$	$\frac{AcU}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
	cc	cc												
nt...	1515	16.23	0.260	14.31	11.81	25.48	1.59	—	2.62	0 64	—	82	1.03	6.26
ès. .	1550	18.70	0.284	14.03	12.18	25.43	1.35	0.42	2.38	0.72	1.072	84	1.12	5.32

Analyse des urines pendant le traitement.

	cc	cc												
Nov..	1440	18.72	0.242	14.40	11.85	25.39	1.73	0.74	2.94	0.53	2.296	82	0.95	6.81
» ..	1220	17.04	0.243	14.56	11.94	25.57	1.66	0.77	2.78	0.52	2.818	82	0.95	6.33
» .	1420	18.46	0.238	14.51	12.11	25.91	1.54	0.84	2.61	0.52	2.800	82	0.92	5.94
ux..	4080	54.22	0.723	43.47	35.90	76.87	4.93	2.35	8.33	1.57	7.914	246	2.82	19.08
enn^es	1360	18.07	0.241	14.49	11.96	25.62	1.64	0.78	2.77	0.52	2.638	82	0.94	6.36

La première constatation que nous faisons à la lecture des résultats de nos analyses, c'est que, sous l'influence du phosphite de gaïacol, les proportions habituelles des éléments constitutifs de l'urine ont été modifiées.

Volume, diminution ;

Acidité, légère augmentation ;

Acide urique, diminution ;

Azote et urée, stationnaires ;

Acide phosphorique, non modifié, tendance à l'augmentation ;

Phosphates terreux, diminution ;

Rapport azoturique, stationnaire ;

Rapport de l'acide urique à l'urée, diminué ;

Rapport de l'acide phosphorique à l'urée, stationnaire.

Le dosage de l'anhydride phosphorique, fait directement et après oxydation à chaud par SO^4H^2, nous prouve que le phosphore du phosphite de gaïacol n'a pas été transformé en phosphate en traversant l'économie et qu'il se retrouve dans l'urine à un état inférieur d'oxydation.

Le phosphite de gaïacol contient 7.75 °/₀ de phosphore correspondant à 17.75 °/₀ de P^2O^5 : donc les 15 gram. de phosphite ingérés correspondent à $0{,}1775 \times 15 = 2^{gr},66$ de P^2O^5. Si nous ajoutons aux $2^{gr},35$ de phosphore incomplètement oxydé et exprimés en P^2O^5 : les $0^{gr},42$ éliminés dans l'urine du 28 novembre, nous avons un total de 2,77 de P^2O^5 au lieu de $2^{gr},66$, que nous devrions avoir. Cette différence peut provenir du produit, qui n'a peut-être pas sa teneur théorique en phosphore.

Pour en terminer avec l'élimination du phosphore, nous avons dosé P^2O^5 dans les fèces rejetées pendant 7 jours, du

24 au 30 novembre ; nous avons obtenu un total de $3^{gr},008$ de P^2O^5.

Dans une période de même longueur, du 17 au 23 novembre, l'élimination de P^2O^5 avait été de $3^{gr},36$. Il n'y a donc pas eu augmentation de P^2O^5 dans les fèces, et l'élimination de P^2O^5, ingéré à l'état de phosphite de gaïacol, s'est faite entièrement par les urines.

Nous avons dosé le gaïacol dans les urines par le procédé Saillet modifié.

Dans les trois jours de traitement, nous avons obtenu, comme l'indiquent les chiffres de notre tableau d'analyses, $7^{gr},914$ de gaïacol, auxquels il nous faut ajouter $1^{gr},072$ éliminés le 28 novembre après cessation du traitement, soit un total de $9^{gr},986$ de gaïacol éliminé.

La quantité de gaïacol ingéré est de :

$$15 \times 0,925 = 13,87 \quad \frac{9,986}{13,87} \times 100 = 72$$

L'élimination du gaïacol par les urines est donc 72 0/0 de la quantité ingérée.

Nous avons dosé le gaïacol dans les fèces après saponification par la potasse alcoolique, en tube scellé, à + 150° et avons obtenu le chiffre de $0^{gr},26$.

$9,986 + 0,26 = 10^{gr},246$ de gaïacol éliminé par les urines ou rejeté par les fèces sur les $13^{gr},837$ de gaïacol que le phosphite contient.

Avant de terminer, nous ferons remarquer que l'examen de l'urine du 28 novembre, contenant encore $1^{gr},072$ de gaïacol, malgré la cessation du traitement, nous montre qu'à haute dose il y a accumulation de phosphite de gaïa-

Les métaphosphates ne sont pas toxiques.

4° Les pyrophosphates ingérés sont éliminés en partie par les urines à l'état de phosphates alcalins, et non en nature ; ils semblent agir simplement comme des phosphates ordinaires.

Ils augmentent l'acidité des urines et diminuent l'acide urique. Ils ne sont pas toxiques.

5° L'acide phosphorique est éliminé par les urines, à l'état de phosphate alcalin, en totalité et rapidement.

Il diminue l'élimination de l'acide urique ; il augmente celle de l'azote total et de l'urée, ainsi que l'acidité urinaire.

6° Le phosphate monocalcique est un produit théoriquement bien défini ; pourtant, la solubilité qu'on recherche surtout dans son emploi ne peut être obtenue qu'à l'aide d'un excès d'acide phosphorique. Le phosphate monocalcique fourni à la pharmacie par le commerce n'est, en général, qu'un mélange de phosphate monocalcique, d'acide phosphorique libre et d'eau dans des proportions variant avec le fabricant. Il agit donc surtout par l'acide libre qu'il contient et augmente le volume et l'acidité, diminue l'acide urique ; deux tiers de la quantité ingérée sont éliminés par les urines à l'état de phosphate alcalin, le troisième tiers est rejeté par les excréments à l'état de phosphate tricalcique.

Son emploi n'est pas sans danger et peut occasionner des troubles dans la digestion.

7° Le phosphate bicalcique jouit de propriétés intermédiaires entre celles des phosphates mono et tricalciques. C'est le composé phosphaté dont l'emploi semble le plus rationnel : à une acidité relativement normale, il joint la faculté d'être transformé par les acides les plus faibles.

Son ingestion diminue le volume de l'urine et l'acide urique, elle augmente l'acidité, l'azote, l'urée, l'acide phosphorique et les phosphates terreux ;

8° Le phosphate tricalcique passe en partie dans les urines, à l'état de phosphate alcalin, en proportion dépendante de l'acidité des sucs digestifs. Pris à dose élevée, la plus grande partie est rejetée par les fèces.

Il n'exerce aucune influence sur l'élimination de l'azote et de l'urée ; il augmente modérément l'acidité de l'urine ; il augmente aussi l'acide phosphorique et les phosphates terreux.

9° Les lacto et chlorhydrophosphate de chaux sont des mélanges acides non définis, faussement dénommés, qui devraient être supprimés des formulaires et ne plus être employés en thérapeutique.

10° Le glycérophosphate de chaux ne paraît pas avoir toutes les propriétés qu'on lui a attribuées en tant que médicament phosphaté. Les modifications que son ingestion apporte aux éléments constitutifs de l'urine, se rapprochent de celles du phosphate tricalcique, dont il a seulement les avantages.

11° Le phosphate de gaïacol traverse le tube digestif sans subir aucune modification ; il n'est pas assimilé, et il est rejeté en totalité en nature avec les fèces.

12° Le phosphite de gaïacol, ingéré par voie stomacale, est assimilé. Les urines en éliminent 72 °/₀ ; les fèces en rejettent 1,8 °/₀. Son phosphore est éliminé en totalité par les urines à l'état de phosphite.

Il augmente l'acidité urinaire ; il diminue le volume de l'urine et l'élimination de l'acide urique.

Les conclusions qui précèdent nous permettent de résumer, dans le tableau suivant, les modifications apportées ou non aux éléments constitutifs de l'urine, par les divers composés oxygénés du phosphore que nous avons étudiés. Le signe — signifie *sans changement*, D *diminution*, A *augmentation*.

	Volume	Acidité	Acide Urique	Azote Total	Urée	P^2O^5	Phosph. Alcalins	Phosph. Terreux	$\frac{Az\,U}{Az\,T}$	$\frac{Ac\,U}{U}$	$\frac{P^2O^5}{U}$
Hypophosphites.....	—	D	D	—	—	D	D	D	—	D	D
Phosphites.....	—	A	D	A	A	A	A	—	—	D	A
Métaphosphates alcalins..	—	A	D	—	—	A	A	—	—	D	A
— insolubles.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pyrophosphates	—	A	D	—	—	A	A	—	—	D	A
Acide phosphorique	—	A	D	A	A	A	A	—	—	D	A
Phosphate monocalcique .	—	A	D	—	—	A	A	A	—	D	A
— bicalcique.....	—	A	D	—	—	A	A	A	—	D	A
— tricalcique	—	A	D	—	—	A	A	A	—	D	A
Lactophosphates	—	A	D	A	A	A	A	—	—	D	A
Chlorhydrophosphates...	—	A	D	—	—	A	A	—	—	D	A
Glycérophosphates	—	A	D	—	—	A	A	—	—	D	A
Phosphate de gaïacol....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Phosphite de gaïacol... .	D	D	D	—	—	A	A	D	—	D	—

ERRATA

Page 64, tableau. *Au lieu de :* Acide total, *lire :* Azote total.

Page 71, tableau. *Au lieu de :* $\frac{CaU}{U}$ *lire :* $\frac{AcU}{U}$

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Adrian et Trillat. — *Dosage des phosphoglycérates. Journal de Pharmacie et de Chimie* 1898-99.

Andouard. — Nouveaux éléments de Pharmacie 1898.

Astruc. — *De l'Acidimétrie de l'acide phosphorique : ses applications.* Thèse Montpellier 1898.

Ballard. — *Etude de la créosote et ses dérivés. Montp. médical* 1894.

Ballard et Vedel. — *Le phosphite de gaïacol. Montp. méd.* 1894.

Barillé. — *Le phosphate bicalcique* 1898.

Béhal et Choay. — *Le gaïacol synthétique.* C. R. Académie des Sciences 1892.

Boddaert. — Archives de pharmacodynamie 1896.

Bretet. — *Sur la prétendue séparation des phosphates terreux et alcalins dans les urines. Répert. de Pharmacie,* août 1894.

Bruneau. — *Du passage de quelques médicaments dans les urines.* Thèse 1880.

Caulet. — *Progrès médical* 1874. — *Bulletin de Thérapeutique* 1874.

Chéry-Lestage. — *Le phosphate de chaux.* Thèse 1874.

Crolas et Moreau. — *Précis de pharmacie-chimique* 1898.

Denigès. — *Chimie analytique* 1898.

Dujardin-Beaumetz. — *Dictionnaire thérapeutique.*

Fonzes-Diacon. — *Etude expérimentale du gaïacol et de quelques-uns de ses éthers* 1897.

A. Gauthier. — *Chimie biologique* 1897.

Génévrier. — *Le phosphate de gaïacol* 1897.

Gilbert. — *Du phosphate de gaïacol.* C. R. Société de Biologie 1894-1897.

GRASSET ET IMBERT. — *Elimination de la créosote. Bulletin Soc. de Thérapeutique* 1894. — *Montpellier médical* 1894.

HUGUET. — *Notes d'urologie* 1894

JAILLET. — *Elimination de la créosote par les urines.* — *Bull. de thérapeutique* 1892.

JOLLY. — *Les phosphates ; leurs fonctions* 1887.

JOULIE. — *Annuaire complémentaire du Moniteur scientifique Quesneville*, 1876.

LABESSE. — *Du glycéro-phosphate de chaux.* Thèse 1897.

LINOSSIER ET LANNOIS. — *Absorption du gaïacol par la peau. Bull. Société de thérapeutique* 1892-1894.

LOGEAIS. — *Bulletin de thérapeutique* 1886.

MAIRET. — *Recherches sur l'élimination de l'acide phosphorique* 1884.

MOREIGNE. — *Etude sur le rapport azoturique.* — *Journal de pharmacie et de chimie* 1898.

NEUBAUER ET VOGEL. — *De l'urine* 1877.

PORTES. — *Variations pondérales des éléments constitutifs de l'urine sous l'influence du glycérophosphate de chaux.* Chronique médicale.

PRUNIER. — *Les médicaments chimiques* 1896-1899.

RABUTEAU. — *Traité de thérapeutique et pharmacologie* 1884.

A. ROBIN. — Communication à l'Académie de Médecine 1894.

STOURNE. — *Lyon-Médical* 1894.

VIEILLARD. — *L'Urine humaine* 1898.

WŒLHER. — *Recherches sur le passage des substances dans l'urine.* Zeitschrift für Physiologie 1824.

YVON. — *Analyse des urines* 1898.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 1er Avril 1901
Le Recteur,
A. BENOIST.

Vu :
Montpellier, le 30 Mars 1901
Le Directeur,
G. MASSOL.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION.— I. Exposition 3
II. Historique 8
III. Division 9

CHAPITRE PREMIER.— Méthodes analytiques 11
I. Acidité 11
II. Acide urique 12
III. Azote total 12
IV. Urée 13
V. Acide phosphorique 13
VI. Rapports urologiques 14

CHAPITRE II. — Etude des sels des dérivés oxygénés du phosphore 17
I. Hypophosphite de chaux. Hypophosphite de soude. 17
II. Phosphite de chaux 29
III. Métaphosphate de chaux. Métaphosphate de soude. 35
IV. Pyrophosphate de chaux. Pyrophosphate de soude 42
V. Acide phosphorique 49
VI. Phosphate monocalcique 53
VII. Phosphate bicalcique 60
VIII. Phosphate tricalcique 65
IX. Lactophosphate de chaux. Chlorhydrophosphate de chaux 76

CHAPITRE III. — Etude des composés organiques des dérivés oxygénés du phosphore 84
I. Glycérophosphate de chaux 84
II. Phosphate de gaïacol 96
III. Phosphite de gaïacol 106

Index Bibliographique 114